Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Untersuchungen über die Beeinflussung des Immunsystems durch Periduralanaesthesie und Neuroleptanalgesie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
FRANZ MAURER
aus Donaurieden

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0005

Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Untersuchungen über die Beeinflussung des Immunsystems durch Periduralanaesthesie und Neuroleptanalgesie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
FRANZ MAURER
aus Donaurieden

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. H. Bockhorn

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. EINLEITUNG 1

2. FRAGESTELLUNG UND UNTERSUCHUNGSPARAMETER 4

2.1. Fragestellung 4
2.2. Parameter des Immunstatus 4
2.3. Lymphozytentransformation 5

3. MATERIAL UND METHODIK 7

3.1. Material 7
3.2. Methodik 11

3.2.1. Operationsverfahren 11
3.2.2. Praeoperative Medikation 11
3.2.3. Anaesthesieverfahren 11
3.2.4. Perioperative Ernährung und Flüssigkeitssubstitution 13
3.2.5. Abgedeckter Zeitraum 13
3.2.6. Durchführung der Untersuchungen 13
3.2.7 Statistische Auswertung 21

4. ERGEBNISSE 22

4.1. Serumkomplement C 3 22
4.2. Serumkomplement C 4 22
4.3. Differentialblutbild 27
4.4. Immunglobuline 31
4.5. Lymphozytentransformation 38

5. DISKUSSION 47

5.1. Fragestellung und Methodik 47
5.2. Ergebnisse 54

6. ZUSAMMENFASSUNG 72

7. TABELLEN
(Absolutwerte des MLC-Tests) 74

8. LITERATURVERZEICHNIS 79

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. EINLEITUNG

Seit beinahe einem Jahrhundert sind die pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen der verschiedenen Anaesthetika Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und Forschungsarbeiten gewesen. Es hat sich die Vorstellung entwickelt, daß Narkosemittel eine Vielzahl von Zellarten in zumindest einigen ihrer Funktionen beeinflussen.
Auch das lymphatische System und das Retikuloendotheliale System RES sind in dieser Hinsicht untersucht worden. Die Ergebnisse veranlassten zu der Annahme, daß auch die Funktionen dieser Zellsysteme durch die Wirkungen der Anaesthetika alteriert werden.

In der jüngeren Vergangenheit hat das Interesse an dieser Problematik stark zugenommen, was nicht zuletzt auch auf die großen Fortschritte auf dem Gebiet der Immunologie zurückzuführen ist.

Die Immunologie hatte sich ursprünglich nur mit der Abwehr von Infektionen befaßt. Die ersten Untersuchungen über die Auswirkungen von Narkosemitteln auf den Körper machte man mit dem Vorläufer der chemischen Anaesthetika, dem Alkohol. Anlaß dazu gab die Beobachtung, daß Alkoholiker im Gegensatz zu Nichttrinkern eine deutlich erhöhte Prädisposition für Pneumonien zeigten, was auf eine Beeinträchtigung der körperlichen Abwehrkräfte - sprich des Immunsystems - durch Alkohol zurückgeführt wurde.

Schon im Jahre 1875 hatte CLAUDE BERNARD darauf hingewiesen, daß man bei Anwendung von Narkosemitteln nicht nur eine selektive Beeinflussung nervaler

Strukturen erwarten dürfe, sondern daß es früher oder später - je nach Empfindlichkeit der verschiedenen Gewebe - an diesen allen zu einer Beeinträchtigung der Funktion kommen könne (12).

Zu Anfang dieses Jahrhunderts konnte RUBIN (93) zeigen, wie Alkohol, Äther und Chloroform im Tierversuch die Zahl der Leukozyten im Blut verminderten, die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen mit Pneumo- und Streptokokken herabsetzten und die Phagozytose verschiedener Bakterien durch Makrophagen negativ beeinflussten.

Zahlreiche Studien zu dieser Thematik folgten, darunter auch die sorgfältige Untersuchung der Äthernarkose beim Menschen durch GRAHAM (46). Alle Forschungsergebnisse führten schließlich zu der einen Erkenntnis, daß Narkosemittel die Phagozytosefähigkeit der Makrophagen reversibel und in dosisabhängigem Ausmaß herabsetzen. 1916 berichtete HAMBURGER (48) von der interessanten Beobachtung, daß sehr geringe Dosen Chloroform, in vitro zu den Pferdeleukozyten gegeben, deren Phagozytosefähigkeit erhöhten; wie aber bei Erhöhung der Dosis es dann umgekehrt bis zum vollständigen Sistieren dieser Funktion kam.

Man hegte schon seit Jahrzehnten den Verdacht, daß sowohl Anaesthesie als auch Operation und Blutverlust ein postoperativ auftretendes Metastasenwachstum bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen begünstigen. GAYLORD und SIMPSON erzielten bereits 1916 im Rahmen ihrer experimentellen Untersuchungen Ergebnisse, die eine erhöhte Metastasierungsfrequenz bei an Brustkrebs erkrankten Mäusen nach Narkose oder chronischem Blutverlust vermuten liessen (43).

Diese faszinierenden Untersuchungen verloren dann aber vorübergehend an Beachtung. Erst der weitere Fortschritt der modernen Medizin, das Erkennen von Beziehungen zwischen Anaesthesie und immunologischen Vorgängen sowie die rasante Entwicklung besonders auf dem Gebiet der Immunologie schufen neues Interesse an diesen Zusammenhängen. Es kam zu einer explosiven Zunahme an Forschungsarbeiten und klinischen Untersuchungen über Narkose und ihre Auswirkungen auf den Abwehrstatus des Körpers.

Mittlerweile liegen gesicherte Hinweise für einen immunsuppressiven Effekt von Trauma/Operation und Anaesthesie vor (10, 31, 90, 116). Untersuchungen über Interaktionen zwischen Anaesthesie/chirurgischem Eingriff und Komponenten des Immunsystems konzentrieren sich heute vor allem auf wichtige Gebiete wie Transplantationschirurgie, Onkologie, anaphylaktische Reaktionen und postoperative Infektanfälligkeit.
Die inzwischen zahlreichen Publikationen beschäftigen sich mit Teilfunktionen immunologischer Vorgänge unter dem Einfluß von Anaesthetika bzw. Anaesthesie. Nachdem mit der zunehmenden Komplexität chirurgischer Eingriffe die Notwendigkeit einer erheblichen Verlängerung der Anaesthesie bestand, wuchs das Interesse an den speziell durch die Anaesthesie hervorgerufenen Veränderungen in der perioperativen Phase.

2. FRAGESTELLUNG UND PARAMETER

2.1. Fragestellung

Wie bereits erwähnt, muß man aufgrund der bisherigen Untersuchungen annehmen, daß die von vielen Autoren bei Frischoperierten gefundene Beeinflussung des Immunsystems zumindest zum Teil durch die Anaesthesie bedingt oder ausgelöst wird.
Die Fortschritte in der Medizin haben auch in der Anaesthesie zu neuen Erkenntnissen und deren Anwendung geführt. So wurden verschiedene Formen der Allgemein- und Regionalanaesthesie entwickelt, die sich nicht zuletzt auch durch ihre möglichen unerwünschten Wirkungen auf Organe und Funktionen des menschlichen Körpers unterscheiden. Dabei wird im allgemeinen die Regionalanaesthesie, bedingt durch die vollständige Unterbrechung afferenter Impulse, als besonders schonende und elegante Methode angesehen.
Es soll deshalb untersucht werden, welchen Einfluß die Neuroleptanalgesie (als Vertreter der Allgemeinnarkose) im Vergleich zur Periduralanaesthesie (als Vertreter der Regionalanaesthesie) auf den Immunstatus des Patienten in der perioperativen Phase hat und ob sich in dieser Hinsicht qualitative und quantitative Unterschiede zwischen beiden Anaesthesiearten ergeben.

2.2. Parameter des Immunstatus

Die bisher veröffentlichten Forschungsergebnisse lassen immunodepressive Auswirkungen nach Operationen unter Anaesthesie sowohl im Bereich der spezifischen wie

auch der unspezifischen Abwehr vermuten.*
Deshalb werden Komponenten beider Teilsysteme in die Untersuchung einbezogen:

2.2.1. Unspezifisches System

2.2.1.1. Serumkomplementspiegel von C 3 und C 4

2.2.1.2. Differentialblutbild (Granulozyten und Lymphozyten)

2.2.2. Spezifisches System

2.2.2.1. Humorale Immunität:
Konzentration der Immunglobuline Ig G, Ig A, Ig M im Serum

2.2.2.2. Zellvermittelte Immunität:
Lymphozytentransformationstest (Stimulation durch Mitogene und Fremdlymphozyten)

2.3. Lymphozytentransformation

Grundlage dieses Teils der Untersuchung bildete der sogenannte "mixed-lymphocyte-culture" (MLC)-Test. Dieser MLC-Test stellt einen Bewertungsmaßstab für die Immunokompetenz der T-Zell-Population dar (78).
Der Test beruht auf der Erkenntnis, daß die Transformation von inaktiven, kleinen Lymphozyten zu immunokompetenten, blastenähnlichen, großen Lymphozyten einen Zwischenschritt bei jeder zellvermittelten Immunantwort darstellt und aus der Interaktion zwischen ruhenden, sensibilisierten Lymphozyten und einem spezifischen Antigen resultiert.

---

*) 3, 4, 10, 11, 13, 17, 24, 44, 53, 56, 57, 59, 62, 64, 65, 70, 80, 85, 90, 92, 95, 96, 97, 112, 117.

Transformation kann auch in vitro ausgelöst werden, wenn Lymphozyten durch spezifische Antigene wie z.B. Fremdlymphozyten oder unspezifische Mitogene (Phytohaemagglutinin PHA, Pokeweed-Mitogen PWM) stimuliert werden.
Ruhende Lymphozyten, die mit Fremdantigenen oder Mitogenen stimuliert werden, vergrößern sich, synthetisieren DNA, RNA und Protein und teilen sich schließlich. PHA ist ein dem PWM ähnliches, unspezifisches Stimulans, welches keine vorausgehende Sensibilisierung der Lymphozyten erfordert (34, 109). Dabei stimuliert PHA vorzugsweise T-Lymphozyten, PWM aber speziell B-Lymphozyten (10). Stimulation mit Mitogenen stellt einen allgemein gebräuchlichen Test für die Beurteilung der Effektivität der zellulären Immunantwort dar. Das Ausmaß der provozierten Stimulation durch spezifische Antigene und unspezifische Mitogene wird gemessen anhand der Aufnahme und dem Einbau von ^{3}H-Thymidin in die DNA, welche unter der Stimulation in der Zelle neu synthetisiert wird.
Durch die Verwendung von PWM als B-Zell-Stimulator wurde der MLC-Test so modifiziert, daß auch die Funktion der B-Lymphozyten erfaßt werden konnte.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. Material

3.1.1. Patienten

Untersucht wurden Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, bei denen im Zeitraum von November 1978 bis November 1979 eine Hernien- oder Varizenoperation durchgeführt wurde.
Das Alter der Patienten lag zwischen 37 und 61 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 48 Jahren.
Bei sämtlichen Untersuchten war keine andere Erkrankung objektivierbar. In keinem der Fälle kam es während des Klinikaufenthaltes zu intra- oder postoperativen Komplikationen.

3.1.2. Laborchemikalien

DMSO	C_2H_6OS Di-methyl-sulfoxid (Membranstabilisator), getr. max. 0,03 % Wasser, MERCK Darmstadt
FCS	Fetales Kälberserum, Mykoplasmengetestet, Cat. Nr. 0115, SEROMED München
GENTAMYCIN	Reagent Solution 10 mg/ml ESSEX Chemie, Lucerne, Switzerland
HANKS' B.S.S.	Balanced Salt Solution, Ca & Mg-free, without Phenol-Red, Cat. Nr. 4175, GIBCO Glasgow, Scotland

LIQUEMIN	Natriumheparinat, Ampullenflasche mit 25000 IE, ROCHE, Grenzach-Wyhlen
LÖSUNG 1	20 % FCS, 80 % RPMI
LÖSUNG 2	20 % FCS, 60 % RPMI, 20 % DMSO
LYMPHOPREP	density 1.077 g/ml, 1/3-85, Nr. 002194, NYEGAARD & CO, Oslo, Norway
MITOMYCIN	(pfs) Crystalline (pfs) from Streptomyces caespitosus, Cat. Nr. M 0503, SIGMA Chemie München
PHA	Phytohemagglutinin (M-Form), lyophilized, Cat. Nr. 670-5360, GIBCO Biocult, New York
PWM	Pokeweed Mitogen (Barker & Farnes), from Phytolacca americana root, Cat. Nr. 670-5360, GIBCO Biocult, New York
QUICKSZINT 501	Fluoreszenz-Medium, Fluoreszenz-Max. 430 nm Cat. Nr. 16808, ZINSSER
REAGENTIENKIT IG M	bestehend aus Kalibrationsserum, Anti-Serum, Puffer, Verdünnungsmittel, Cat. Nr. 662881 BECKMAN Instruments, München

REAGENTIENKIT IG G	bestehend aus: s.o., Cat. Nr. 662882 BECKMAN Instruments, München
REAGENTIENKIT IG A	bestehend aus: s.o., Cat. Nr. 662883 BECKMAN Instruments, München
REAGENTIENKIT C_4	bestehend aus: s.o., Cat. Nr. 662884 BECKMAN Instruments, München
REAGENTIENKIT C_3	bestehend aus: s.o., Cat. Nr. 662885 BECKMAN Instruments, München
RPMI	RPMI 1640 (1x) with 25 mM Hepes, with L-Glutamine, Cat. Nr. 1876 GIBCO, Glasgow, Scotland
^{3}H-THYMIDIN	Methyl-^{3}H-Thymidine, specific activity 5,0 Curies/mmol ≙ 21 mCi/mg, Code TRA 120, AMERSHAM & BUCHLER, Braunschweig
TRYPANBLAU	Trypanblue 0,5 %, solution in 0,85 % saline, Cat. Nr. 16-910-49, FLOW LABORATORIES

3.1.3. Geräte

ICS ANALYSER II	Immunochemistry System, BECKMAN Instruments, München
INKUBATOR .	Model 3525 dual chamber CO_2 waterjacketed incubator FORMA SCIENTIFIC, Marietta, Ohio
LAMINAR-FLOW-WORKBENCH	
LIQUID-SCINTILLATION-COUNTER	SEARLE Mark III 6880
PHASENKONTRAST-MIKROSKOP	LEITZ, Wetzlar
SKATRON	Multiple automatic cell harvester SKATRON, Norway
ZENTRIFUGEN	a) GLC-2B DUPONT b) Rotixa K HETTICH
STERILES EINMALGERÄT:	Pipetten, Kulturflaschen, Zentrifugenröhrchen, Gefrierröhrchen, Gewebekultur-Platten, Szintillationsröhrchen

3.2. Methodik

3.2.1. Operationsverfahren

Für die Bestimmung der durch die beiden verschiedenen Anaesthesieformen bedingten immunologischen Veränderungen mussten, bei gleichzeitiger Forderung nach einer möglichst hohen Fallzahl, verschiedene operative Eingriffe für die Untersuchung herangezogen werden. Bei diesen Operationen sollte aber das Ausmaß und die Schwere des chirurgischen Eingriffs möglichst gleich groß sein. Das trifft nach CULLEN/van BELLE (32) für die beiden hier ausgewählten Operationen zu:

1. Herniotomie bei Leisten- oder Femoralhernie
2. Varizenstripping nach Babcock

3.2.2. Praeoperative Medikation

Unabhängig vom geplanten Anaesthesieverfahren erhielten die Patienten am Abend vor der Operation eine Tablette Nitrazepam (5 mg Mogadan^{R}) oder eine Tablette Diazepam (10 mg Valium^{R}); am Morgen des Operationstages bei Abruf in den Operationssaal 0,5-0,8 mg Atropin und 1,2-2 ml Thalamonal^{R} als intramuskuläre Injektion. In einem Fall wurde statt Thalamonal^{R} 50 mg Promethazin (Atosil^{R}) verabreicht.

3.2.3. Anaesthesieverfahren

3.2.3.1. Neuroleptanalgesie (NLA)

Im Verlauf der modifizierten Neurolept-

analgesie wurden jedem Patienten zuerst zwischen 5 und 20 mg Diazepam (Valium^{R}) intravenös verabreicht, dann zur Intubation 100 mg Succinylcholin, 10 mg Gallamin (Flaxedil^{R}) und 4-6 mg Pancuronium sowie eine Fentanyl-Initialdosis von 0,2-0,5 mg (0,005 mg/kg KG). Beatmet wurde über einen Engström-Respirator mit einem N_2O/O_2-Gemisch im Verhältnis 3:1,8 bei einem Mindestflow von 6 l/min. Die Steuerung der Narkose erfolgte durch Injektion von Fentanyl bis zu einer Gesamtmenge von 0,4-0,8 mg. Bei Ausleitung der Narkose und postoperativ wurde 0,4-0,8 mg Naloxon (Narcanti^{R}), 1-2 mg Prostigmin mit 0,5-1 mg Atropin gegeben.

3.2.3.2. Periduralanaesthesie (PDA)

Die Periduralanaesthesie wurde als sogenanntes "singleshot"-Verfahren durchgeführt:

Punktion des Periduralraumes zwischen L2/L3 oder L3/L4 nach vorausgegangener Lokalanaesthesie des Einstichbereiches, Vorgabe einer Testdosis von 2 ml Mepivacain (Meaverin^{R}) 4 % hyperbar, anschliessend Injektion der Hauptdosis von 20-25 ml Mepivacain (Meaverin^{R}) 0,5 %. Desweiteren erhielten alle Patienten zur Sedation zwischen 5 und 30 mg Diazepam (Valium^{R}) intravenös verabreicht.

3.2.4. Perioperative Ernährung und Flüssigkeitssubstitution

Bei den im perioperativen Zeitraum infundierten Infusionslösungen handelte es sich ausschließlich um Vollelektrolytlösungen (elomel^{R}). Die verabreichten Mengen schwankten unabhängig von der Anaesthesieform je nach Operationsdauer zwischen 500 und 1750 ml.
Transfusion von Blut, Blutersatz oder volumenwirksamen Mitteln war in keinem Fall erforderlich. Nach beiden Eingriffen durften die Patienten bereits am Abend des Operationstages wieder Nahrung und Flüssigkeit zu sich nehmen.

3.2.5. Abgedeckter Zeitraum

Um einen zeitlichen Verlauf der verschiedenen Variablen zu erhalten, erfolgten die Blutabnahmen zwecks Untersuchung der einzelnen Meßgrößen an vier ausgewählten Zeitpunkten:

T1 unmittelbar praeoperativ vor Narkoseeinleitung
T2 unmittelbar postoperativ (im Aufwachraum)
T3 am Abend des Operationstages (8-10 h postoperativ)
T4 fünf Tage nach der Operation (ca. 120 h postoperativ)

3.2.6. Durchführung der Untersuchungen

3.2.6.1. Serumspiegel von Komplement und Immunglobulinen

Zur Bestimmung dieser Variablen wurde

bei den Patienten zu den genannten Zeitpunkten eine Venenpunktion vorgenommen, das Blut in 10 ml-Einmalspritzen ohne jeglichen Zusatz aufgezogen, nach dem Gerinnen zentrifugiert und das Serum abpipettiert.
Die quantitative Bestimmung der Komplementfaktoren C 3 und C 4 sowie der Immunglobulinfraktionen Ig G, Ig A und Ig M erfolgten nephelometrisch:

Zum Serum wurden jeweils spezifische Antiseren gegen Ig G, Ig A, Ig M, C 3 oder C 4 zugegeben, welche miteinander reagieren. Die so gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe verursachen eine Lichtstreuung, welche photometrisch in einem Immunochemistry Analyser gemessen wurde.
Das Antiserum muß als heterogenes Gemisch jeder spezifischen Klasse hergestellt werden. Bei der Messung muß es so dosiert werden, daß das System im Hinblick auf die Antigen-Antikörper-Konzentration im Gleichgewicht steht mit vorzugsweise leichtem Antikörper-Überschuß.

3.2.6.2. Differentialblutbild

Für jeden Patienten fertigten wir zu den verschiedenen Zeitpunkten jeweils einen Blutausstrich an und färbten diesen nach dem Verfahren der panoptischen Färbung nach Pappenheim (89). Es wurden jeweils zweimal 100 Zellen ausdifferenziert und die Relation

zwischen segmentkernigen Neutrophilen und Lymphozyten in ihrem zeitlichen Verlauf ausgewertet.

3.2.6.3. Gewinnung und Isolierung der Lymphozyten

Das Verfahren wurde von verschiedenen Autoren eingehend beschrieben (9, 74, 108).
Zu den verschiedenen Zeitpunkten werden den Patienten 50 ml venöses Blut in einer entsprechend großen Plastikspritze mit 1 ml Heparin als Antikoagulans abgenommen. Im Labor erfolgten sämtliche Arbeiten mit sterilem Einmalgerät und unter einer "laminar-flow-workbench", um möglichst sterile Bedingungen zu gewährleisten, denn eine Verunreinigung mit Keimen jeglicher Art verfälscht die Messungen. Die abgenommenen Blutproben mit 50 ml heparinisiertem Blut werden in Kulturflaschen mit 50 ml HANKS' Waschlösung gemischt und leicht aufgeschüttelt. Anschließend werden pro Blutprobe drei Zentrifugationsröhrchen à 50 ml mit je 15 ml LYMPHOPREP gefüllt. LYMPHOPREP, eine Lösung mit relativ hoher Dichte, dient zur Isolierung der Leukozyten bei der Zentrifugation. Sodann füllt man mit einer Pipette die Zentrifugationsröhrchen mit dem Blut/HANKS'-Gemisch auf 50 ml auf. Dabei soll der Pipetteninhalt langsam und in flachem Winkel entlang der Röhrchenwand zu dem LYMPHOPREP

dazufliessen, damit sich das Blut/ HANKS'-Gemisch auf das LYMPHOPREP aufschichtet, sich aber nicht damit mischt. Anschliessend erfolgt Zentrifugieren des Röhrcheninhalts für 30 Minuten bei 1800 UPM.
Dadurch sedimentieren die Leukozyten in einer Zone zwischen beiden Ausgangsfraktionen, erkenntlich an einem milchigweissen Ring in diesem Bereich des Röhrcheninhalts. Diese Leukozytenfraktion wird nun vorsichtig abpipettiert und in einem frischen Röhrchen mit HANKS'Lösung auf 50 ml aufgefüllt. Danach erfolgt erneutes Zentrifugieren für zehn Minuten bei 1400 UPM, anschliessend Dekantieren des Überstands, Resuspendieren durch leichtes Schütteln und Auffüllen mit HANKS' Lösung auf 50 ml. Dieser Wasch- und Zentrifugationsvorgang wird insgesamt dreimal durchgeführt.
Vor dem letzten (dritten) Zentrifugieren werden die Lymphozyten in einer Neubauer-Zählkammer gezählt. Dazu entnimmt man mit einer Eppendorf-Pipette ein Aliquot von 50 /ul aus den 50 ml Lymphozytensuspension im Zentrifugationsröhrchen und pipettiert sie in ebenfalls 50 /ul Trypanblau-Lösung, mischt vorsichtig und gibt 10 /ul davon in die Zählkammer. Auf diese Weise wird die Gesamtzahl der vitalen Lymphozyten, welche sich von den abgestorbenen durch die viel höhere Färbungsintensität unterscheiden lassen, in den 50 ml Inhalt des Zentrifugationsröhrchens bestimmt.

Nach dem letzten Zentrifugieren wird der Überstand verworfen. Das Lymphozytenpellet am Röhrchenboden wird anhand der zuvor berechneten Gesamtzahl lebender Lymphozyten im Röhrchen so mit Lösung 1 und Lösung 2 im Verhältnis 1:1 verdünnt, daß eine Endkonzentration von ca. 10^7 Zellen pro ml resultiert.

Je ein ml dieser Lymphozytensuspension, also 10^7 lebende Zellen, wird in einem Gefrierröhrchen bei minus 178 °C in flüssigem Stickstoff bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren. Dabei werden pro Patient mindestens drei Röhrchen eingefroren, damit für spätere Parallel- oder Kontrolluntersuchungen noch genügend Zellen zur Verfügung stehen.

Um eine möglichst optimale Standardisierung zu erzielen (und auch aus organisatorischen Gründen) erfolgte die Weiterverarbeitung erst, nachdem die Lymphozyten sämtlicher 24 Probanden solchermaßen eingefroren zur Verfügung standen.
Das Auftauen der Zellen geschieht im Wasserbad von 37 °C. Nach dem Öffnen eines jeden Gefrierröhrchens wird dessen Öffnung abgeflammt, der Inhalt (1 ml) in ein kleines Zentrifugierröhrchen gegossen, mit RPMI-Kulturmedium 1:1 verdünnt und nach fünf Minuten erneut 1 ml RPMI dazugegeben. Nach Aufschütteln wird bei 1000 UPM zentrifugiert. Dann folgt Dekantieren und

Resuspendieren des Lymphozytenpellets in 2 ml RPMI.
Zu diesem Zeitpunkt wird erneut die Zahl der noch vitalen Zellen - diesmal im Phasenkontrastmikroskop - mittels der Neubauer-Zählkammer bestimmt. Zum Schluß wird in jedem Röhrchen mittels Zugabe einer entsprechenden Menge RPMI eine Konzentration von 10^6 Zellen pro ml hergestellt.

3.2.6.4. Gewinnung der Stimulatorlymphozyten

Lymphozyten von sechs gesunden Freiwilligen werden wie oben beschrieben isoliert, zusammengemischt und sofort in einer Konzentration von 12 x 10^6 Zellen pro ml in flüssigem Stickstoff eingefroren. Nach dem bereits beschriebenen Auftauen, Waschen und Zentrifugieren wird ebenfalls in insgesamt 2 ml RPMI resuspendiert. Zu diesen Zellen gibt man 0,1 ml MITOMYCIN C (erhält damit eine Konzentration von 25 µg MITOMYCIN C pro ml Zellsuspension) und inkubiert 30 Minuten bei 37 °C im Dunkeln. Durch MITOMYCIN wird die DNA-Synthese der Stimulator-Lymphozyten blockiert. Nach Ablauf dieser Zeit werden die Lymphozyten dreimal in HANKS'-Lösung gewaschen und zentrifugiert, im Phasenkontrastmikroskop gezählt und auf eine Endkonzentration von 10^6 Zellen pro ml gebracht. Auf diese Weise erhält man Lymphozyten, die in ihren antigenen Eigenschaften unbeeinflusst

geblieben sind (also weiterhin Stimulation der Probandenlymphozyten bewirken können), deren eigene Abwehrfunktionen und die dazugehörenden Stoffwechselvorgänge durch die mitomycinbedingte DNA-Blockade aber inhibiert sind.

3.2.6.5. MLC/Mitogen-Stimulationstest

Die Lymphozyten werden in Gewebekulturplatten (Falcon 3040) gebracht, welche jeweils 96 Einzelvertiefungen (wells) aufweisen.
Das bei diesen Platten relativ kleine Volumen der Einzelkultur erlaubt mehrere Ansätze pro Einzelprobe und man benötigt wenig Platz im Inkubator.
Zur Stimulation der Probandenlymphozyten werden verwendet:

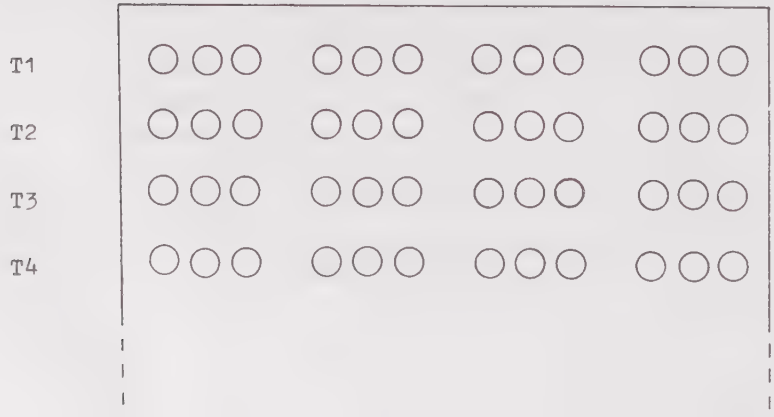
- Pool-Lymphozyten (mitomycinbehandelt)
- Phytohaemagglutinin PHA (1:30 verdünnt)
- Pokeweed-Mitogen PWM (1:60 verdünnt)

Das Einbringen der verschiedenen Zellsuspensionen und Lösungen erfolgte mit 50 µl-Hamilton-Spritzen.
Pro Stimulationsansatz werden zunächst je 50 µl 30 %iges Serum (gewonnen von sechs gesunden Freiwilligen, mit RPMI auf 30 % verdünnt unter Zusatz von 1 ml Gentamycin pro 100 ml der 30 %igen Lösung) in die Einzelvertiefungen der Kulturplatte eingebracht.

Als Stimulatoren werden jeweils entweder 50 µl Pool-Lymphozyten-Lösung (= 5 x 10^4 Stimulatorzellen) oder 50 µl PHA (1:30 verdünnt) oder 50 µl PWM (1:60 verdünnt) zugegeben. Pro Stimulator werden für jeden Untersuchungszeitpunkt jedes Patienten drei parallele Ansätze gemacht. Als Kontrolle wird in jeweils drei weiteren Ansätzen statt eines Stimulators 50 µl RPMI zu Responderzellen und Serum zugesetzt (letzte drei senkrechte Reihen der Platte). Dies ergibt den sogenannten "autologous"-Wert, der als Kontrolle (background) dient.
So ergeben sich also für jeden Patienten pro Zeitpunkt zwölf Einzel-Kultur-Ansätze, insgesamt also 48 Ansätze pro Patient. (s. Abb. I)

Abb. I:

50 µl Serum	Ser.	Ser.	Serum
+ 50 µl Resp.Z.	+ Resp.	+ Resp.	+ Resp.Z.
+ 50 µl Pool-L.	+ PHA	+ PWM	+ RPMI



Nach vollständiger Bestückung kommen die einzelnen Kulturplatten für fünf Tage bei einer Temperatur von 37 °C in eine wasserdampfgesättigte Atmosphäre mit 5 % CO_2. Nach dieser Inkubationsphase gibt man mit einer Hamiltonspritze in jede einzelne well 1 /uCi ^{3}H-Thymidin (spezif. Aktivität 20 Ci/mMol) und inkubiert erneut unter den obengenannten Bedingungen für 18 Stunden.

Ist diese Inkubationsphase beendet, erfolgt das Aufbereiten und Auszählen:

Die Gewinnung der Zellkulturen für die Auszählung der Aktivität erfolgte mit einem SKATRON Cell Harvester. Dieses Gerät entnimmt den Gewebekulturplatten den Inhalt einer waagrechten Reihe (12 Einzelwells), spült die Einzelvertiefungen aus, saugt jeden einzelnen Kulturansatz gesondert auf einen Glasfiberfilter und eliminiert anschliessend das ungebundene ^{3}H-Thymidin. Die Filter werden 20 Minuten bei 37 °C zum Trocknen inkubiert und sodann in Zählfläschchen einsortiert. In diese Zählfläschchen gibt man dann unter Abzug die Szintillationsflüssigkeit (je 2 ml). Nach Zuschrauben und Schütteln erfolgt die Messung der Aktivität pro well im Liquid-Scintillation-Counter unter Verwendung eines externen Standards. Die Aktivität wird in counts per minute (cpm) angegeben. Da sich für

jeden Stimulator aufgrund des Ansatzes drei Einzelwerte ergeben, wird der daraus resultierende Mittelwert für die weiteren Berechnungen verwendet. Als endgültiges Maß für die Stimulation der Lymphozyten dient der Stimulationsindex SI. Er ist definiert als (5)

$$SI = \frac{\text{CPM Probandenlymphozyten plus Mitogen/Stim.Zell.}}{\text{CPM Probandenlymphozyten (background)}}$$

Für die statistischen Berechnungen wurden die Stimulations-Indices verwendet.

3.2.7. Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden auf Lochkarten übertragen. Diese Speicherung und die folgenden statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen.
Als statistische Verfahren zur Sicherung gefundener Signifikanzen wurde die einfache multivariate Varianzanalyse und der multivariate Profilvergleich mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ angewandt (77).

Im Rahmen dieses Verfahrens wurde zunächst der Verlauf innerhalb der jeweiligen Patientengruppe bezüglich signifikanter Veränderungen überprüft. Anschliessend wurden die beiden Patientengruppen miteinander verglichen und dabei in bezug auf Level und Parallelität des Kurvenverlaufs geprüft.

4. ERGEBNISSE

4.1. Serumkomplement C 3-Fraktion (Tabellen 1 und 2)

Der Serumspiegel für C 3 zeigte den in Abb. 1 dargestellten zeitlichen Verlauf. Der Normbereich für C 3 beträgt 80-180 mg%.
Unter Periduralanaesthesie ergaben sich im Vergleich zur Neuroleptanalgesie während des gesamten Untersuchungszeitraumes höhere C 3-Serumspiegel.
Während für die PDA kein Abfall, sondern lediglich ein terminaler Anstieg des C 3 festgestellt werden konnte, zeigte sich bei der NLA zusätzlich zum genannten Anstieg ein initialer Konzentrationsabfall, der aber statistisch nicht signifikant war.
Für beide Narkoseformen ergab sich ein gegenüber dem Ausgangswert erhöhter Meßwert bei Zeitpunkt T4, also nach fünf Tagen. Für die PDA war diese Differenz zwischen T1 und T4 signifikant, während sich auf dem genannten Signifikanzniveau für die NLA keine Signifikanz errechnen ließ.

Insgesamt ergab die Untersuchung des C 3-Spiegels in seinem zeitlichen Verlauf keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Formen der Anaesthesie. Beiden gemeinsam ist jedoch eine Zunahme der C 3-Komplementkonzentration im Serum am fünften postoperativen Tag.

4.2. Serumkomplement C 4-Fraktion (Tabellen 3 und 4)

Für den C 4-Serumspiegel fand sich ein dem C 3 ähnlicher Verlauf (Abb. 2):

Tab. 1 Serumkonzentration Komplement C 3 [mg%] PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	259	238	244	266
2	129	115	124	165
3	109	84	59	126
4	198	170	173	249
5	181	299	233	253
6	205	176	170	217
7	211	227	236	186
8	212	189	228	239
9	109	138	96	129
10	65	117	133	101
11	96	114	98	108
12	111	100	120	132
13	154	142	157	213
14	187	148	162	153
15	147	136	141	179
16	132	123	109	184
17	159	129	165	195
$\bar{X}$	156.7	155.6	155.8	182.1
S_x	51.4	55.9	54.5	52.3

Tab. 2 Serumkonzentration Komplement C 3 [mg%] NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	156	187	136	162
2	76	68	76	117
3	96	87	82	109
4	87	78	138	99
5	162	110	111	176
6	129	129	97	159
7	164	114	127	223
$\bar{X}$	124.3	110.4	109.6	149.3
S_x	37.7	40.0	25.4	44.0

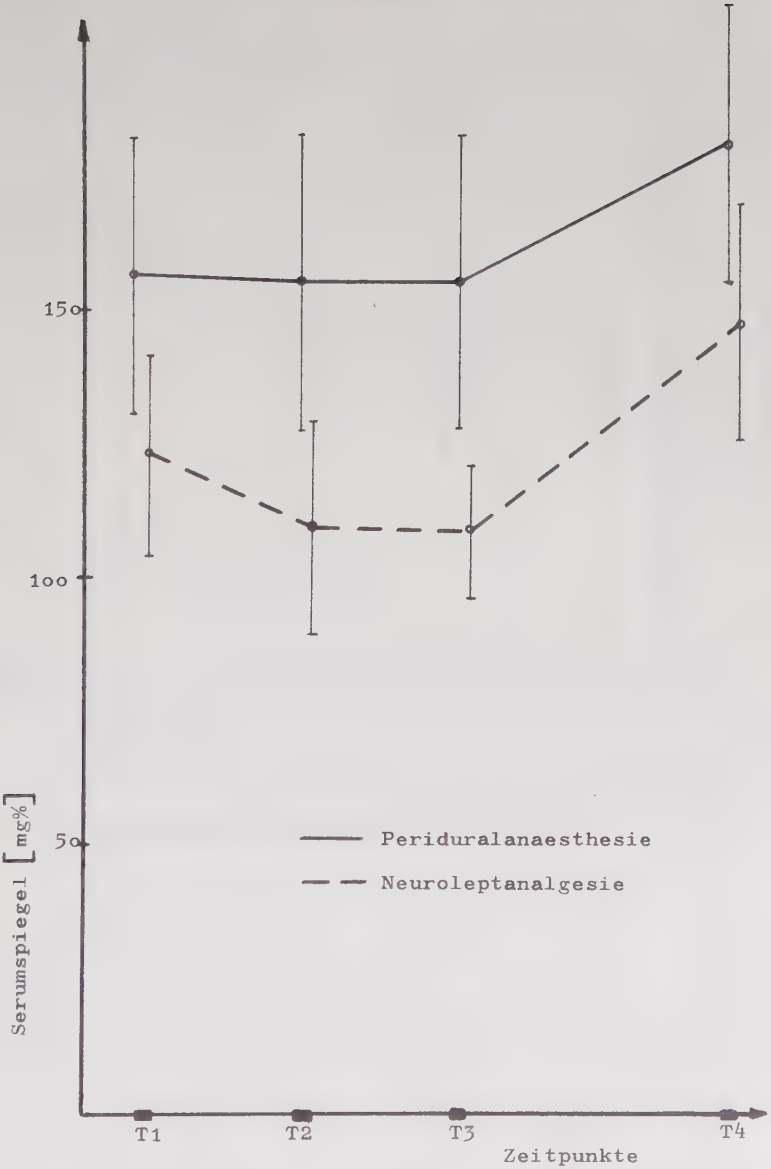


Abb. 1 Zeitlicher Verlauf des C 3-Serumspiegels für PDA und NLA
(Mittelwert und Standardabweichung)

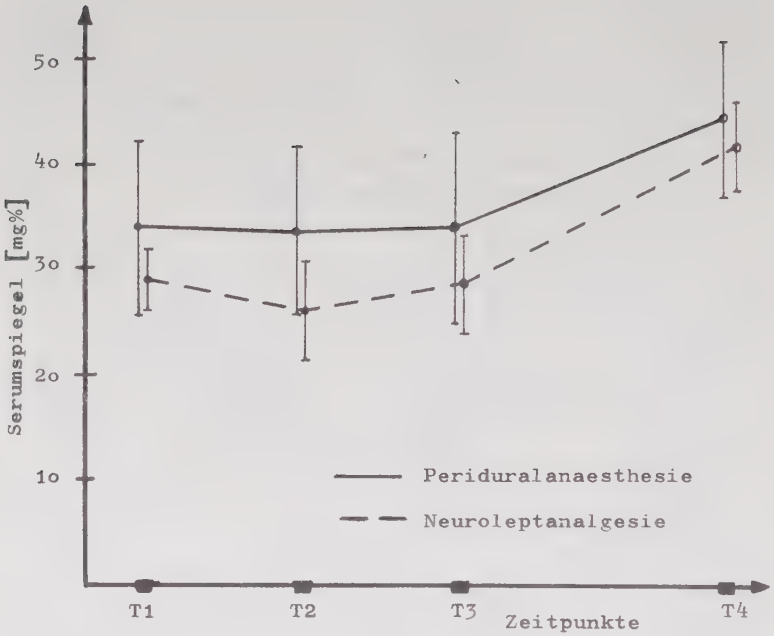


Abb. 2 Zeitlicher Verlauf des C 4-Serumspiegels für PDA und NLA (Mittelwert und Standardabweichung)

Wie schon die Abbildung vermuten läßt, konnte für die geringen Unterschiede zwischen PDA und NLA keine Signifikanz errechnet werden; wie bei C 3 zeigt sich für NLA eine Tendenz zu niedrigeren Serumspiegeln. Sämtliche gemessenen Werte liegen wie die Mittelwerte im Normbereich von 20-80 mg%.
Erneut zeigt sich ein gegenüber dem Ausgangswert erhöhter Endwert, wobei diesmal sowohl für PDA als auch für

Tab. 3 Serumkonzentration Komplement C 4 [mg%] PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	48	41	43	53
2	21	18	20	36
3	20	16	11	25
4	42	28	31	52
5	55	60	44	57
6	49	42	45	53
7	73	79	90	70
8	27	27	27	45
9	20	27	21	23
10	18	28	39	29
11	18	24	20	23
12	23	23	25	30
13	35	32	37	44
14	25	21	25	24
15	29	26	30	33
16	22	33	19	33
17	55	46	52	58
$\bar{X}$	34.1	33.6	34.1	40.5
S_x	16.5	16.1	18.3	14.6

Tab. 4 Serumkonzentration Komplement C 4 [mg%] NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	34	43	31	37
2	23	18	24	38
3	21	20	20	28
4	26	24	48	41
5	35	21	21	47
6	33	34	29	52
7	32	22	29	48
$\bar{X}$	29.1	26.0	28.9	41.6
S_x	5.7	9.1	9.4	8.1

NLA die Differenz zwischen T1 und T4 signifikant ist. Im Gegensatz zu C 3 zeigte C 4 für beide Anaesthesiearten ein leichtes, anfängliches Abfallen der Konzentration im Serum.

Somit existieren zwischen den beiden untersuchten Formen der Anaesthesie in bezug auf die Komplementfraktion C 4 keine signifikanten Unterschiede. Bei beiden ist am 5. postoperativen Tag eine Konzentrationserhöhung zu verzeichnen.

4.3. Differentialblutbild (Tab. 5-8)

Sämtliche Patienten hatten bei der praeoperativen Untersuchung normale Gesamtleukozytenzahlen aufgewiesen; die Leukozytenzahl am fünften postoperativen Tag lag ebenfalls im Normbereich. Einzelne Kontrolluntersuchungen hatten für den ersten postoperativen Tag eine geringgradige Leukozytose bis 11.000 Zellen/µl bei verschiedenen Patienten ergeben. Im Differentialblutbild waren keine atypischen Formen oder sonstige Besonderheiten zu entdecken.
Die Veränderungen im Differentialblutbild veranschaulicht Abb. 3:
Da es sich beim Differentialblutbild um relative Häufigkeiten handelt, ist die Kurve der relativen Lymphozytenzahl komplementär zu jener der relativen Granulozytenzahl. Das bedeutet, daß dem Granulozytengipfel bei Zeitpunkt T3 ein Lymphozytentief zum selben Zeitpunkt entspricht.
Für die neutrophilen Granulozyten ergab sich bei beiden Anaesthesieformen bis zum Zeitpunkt T3 zunächst eine prozentuale Zunahme und danach wieder ein Abfall auf das Niveau des Ausgangswertes, während sich die relative Lymphozytenzahl nach einem kurzzeitigen Ab-

Tab. 5 Granulozyten pro 100 Zellen; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	63	60	70	58
2	68	84	79	63
3	60	63	70	55
4	66	80	86	57
5	57	76	61	52
6	60	78	78	50
7	47	86	73	56
8	30	64	71	42
9	48	44	62	53
10	62	67	79	65
11	52	45	78	66
12	47	51	87	58
13	46	54	77	55
14	49	62	72	52
15	53	60	62	35
16	50	68	72	45
17	52	60	73	38
$\bar{X}$	53.5	64.8	73.5	52.9
S_x	9.3	12.7	7.5	8.8

Tab. 6 Granulozyten pro 100 Zellen; NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	39	43	56	47
2	74	53	58	63
3	49	43	70	45
4	64	54	72	50
5	52	62	88	57
6	44	45	69	53
7	51	47	74	51
$\bar{X}$	53.3	49.6	69.6	52.3
S_x	12.0	7.1	10.7	6.1

Tab. 7 Lymphozyten pro 100 Zellen; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	32	27	20	30
2	23	11	16	30
3	31	25	24	37
4	28	15	7	39
5	33	20	32	37
6	36	19	12	41
7	45	10	15	32
8	57	25	13	39
9	34	45	19	42
10	28	27	16	26
11	46	50	9	27
12	46	39	5	30
13	48	39	6	32
14	41	29	23	41
15	37	30	21	58
16	36	25	13	38
17	32	32	10	37
$\bar{X}$	37.2	27.5	15.4	36.2
S_x	8.8	11.1	7.2	7.6

Tab. 8 Lymphozyten pro 100 Zellen; NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	46	47	36	39
2	20	36	27	23
3	43	50	21	39
4	31	29	20	43
5	34	34	4	32
6	35	46	20	25
7	40	42	18	40
$\bar{X}$	35.6	40.6	20.9	34.4
S_x	8.7	7.7	9.7	7.9

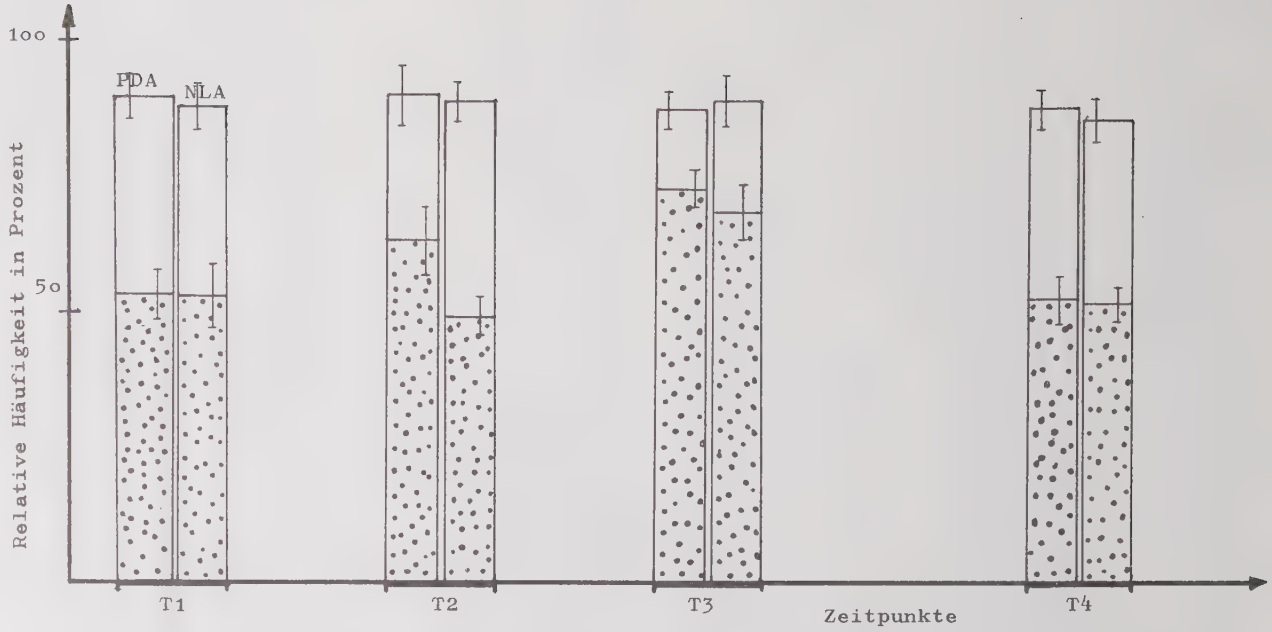


Abb. 3 Relative Häufigkeit von Granulozyten und Lymphozyten im zeitlichen Verlauf für PDA und NLA (Mittelwerte und Standardabweichung)

Granulozyten Lymphozyten

fall am Abend des Operationstages bis zum fünften postoperativen Tag erwartungsgemäß ebenfalls wieder normalisierte. Diese Veränderungen zeigten jeweils Signifikanz.
Als Besonderheit imponiert der initiale Abfall der Segmentkernigen und der verspätete Anstieg zum Maximum bei NLA. Für die Allgemeinanaesthesie liegen die relativen Granulozytenzahlen niedriger und die relativen Lymphozytenzahlen höher als bei PDA.
Zum Zeitpunkt T2 beweist die statistische Auswertung einen signifikanten Unterschied zwischen PDA und NLA: sowohl die relative Häufigkeit der Lymphozyten als auch der gesamte Verlauf der Entwicklung zwischen T1 und T2 sind bei beiden Anaesthesieformen unterschiedlich. Unmittelbar postoperativ finden sich bei NLA relativ mehr Lymphozyten und weniger Neutrophile als bei PDA.

Abgesehen vom Zeitpunkt T2 besteht also zwischen PDA und NLA hinsichtlich der Veränderungen im Differentialblutbild kein signifikanter Unterschied. Nach beiden Methoden nimmt die relative Granulozytenzahl vorübergehend zu, entsprechend die relative Lymphozytenzahl vorübergehend ab.

4.4. Immunglobuline

Bei den Immunglobulinen insgesamt lagen nur wenige Einzelwerte außerhalb der relativ großen Normalbereiche; sämtliche Mittelwerte innerhalb.

4.4.1. Immunglobulinfraktion Ig G (Tab. 9 und 10)

Vom graphischen Aspekt her resultieren für PDA und NLA zwar unterschiedliche Konzentrationsverläufe, doch läßt sich zu keinem Zeitpunkt,

weder innerhalb der beiden Verfahren noch im Vergleich beider Anaesthesieformen, ein signifikanter Unterschied sichern.
Außer zum Zeitpunkt T2 liegen die Ig G-Spiegel bei PDA durchweg höher (Abb. 4).
Bei beiden anaesthesiologischen Verfahrensweisen zeigt sich ein leichter Abfall des Ig G-Serumgspiegels bis zum fünften postoperativen Tag , doch liegen auch diese Werte noch im Bereich der Norm.

Tab. 9 Ig G-Serumspiegel [mg%] ; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	1039	990	1095	927
2	1056	1050	1070	1190
3	912	900	900	833
4	1080	980	1080	899
5	1340	1020	1480	1260
6	813	761	743	913
7	805	905	827	902
8	1040	1090	1030	1080
9	1140	1014	988	852
10	1012	1020	1180	920
11	967	1040	940	932
12	798	804	890	1260
13	1170	1040	1080	1030
14	1480	1240	1210	1540
15	1010	973	1070	844
16	865	932	570	736
17	1190	961	1430	922
$\bar{X}$	1042.2	983.5	1034.3	1002.4
S_x	186.1	108.9	225.1	203.7

Tab. 10 Ig G-Serumspiegel [mg%] ; NLA

Patient Nr.	T1	T2	T3	T4
1	1020	1340	1360	1020
2	683	722	692	713
3	924	1010	903	782
4	930	993	974	853
5	1160	1030	1020	1028
6	1010	1080	1020	901
7	1150	895	1010	1200
$\bar{X}$	982.4	1010.0	997.0	928.1
S_x	162.1	187.4	198.1	166.5

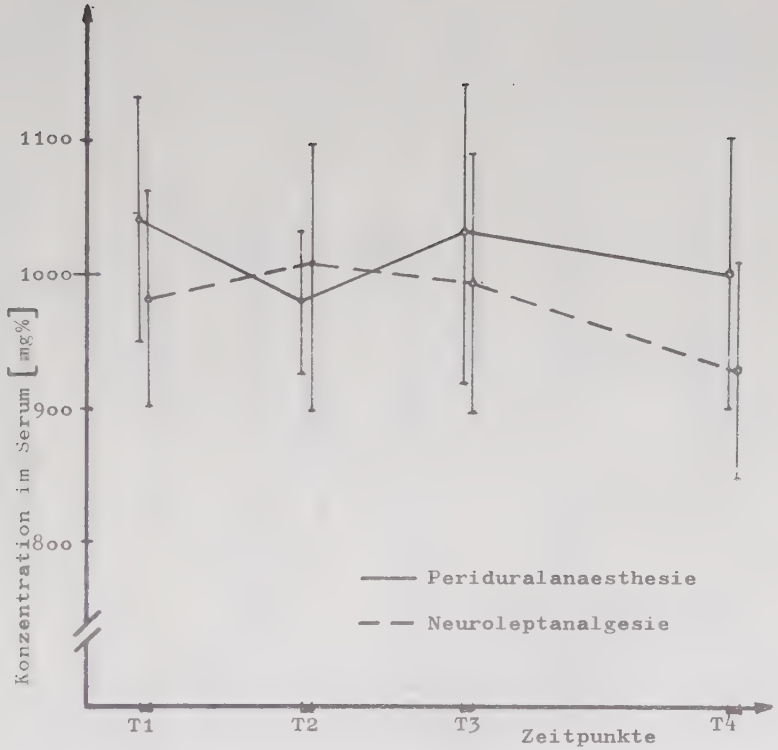


Abb. 4 Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration von Ig G für PDA und NLA (Mittelwert und Standardabweichung)

4.4.2. Immunglobulinfraktion Ig A (Tab. 11 und 12)

Die Immunglobuline der Ig A-Fraktion erreichen bis zum fünften postoperativen Tag wieder ein fast mit dem präoperativen Ausgangswert identisches Niveau. Die leichte Konzentrationsver-

Tab. 11 Ig A-Serumspiegel [mg%] ; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	279	153	183	145
2	209	196	185	211
3	210	200	230	215
4	100	95	97	91
5	163	149	183	171
6	140	131	122	151
7	268	288	287	275
8	122	216	198	151
9	409	352	342	302
10	163	149	158	137
11	159	120	129	173
12	153	152	165	171
13	235	223	230	230
14	287	306	271	386
15	239	228	292	226
16	305	265	244	309
17	217	172	280	183
$\bar{X}$	215.2	199.7	211.4	207.5
S_x	78.6	71.0	68.4	74.9

Tab. 12 Ig A-Serumspiegel [mg%] ; NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	118	154	155	115
2	125	115	130	157
3	251	209	231	246
4	144	142	151	166
5	284	216	223	240
6	175	169	198	156
7	200	149	183	234
$\bar{X}$	185.3	164.9	181.6	187.7
S_x	63.6	36.4	38.1	51.6

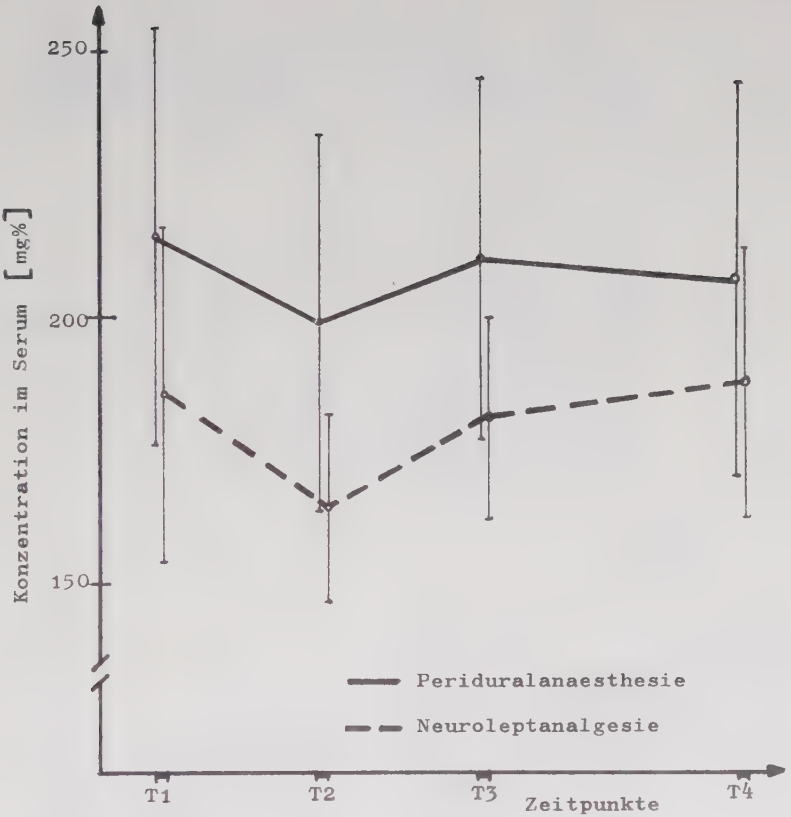


Abb. 5 Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration von Ig A für PDA und NLA (Mittelwert und Standardabweichung)

minderung im Serum, die bei beiden Anaesthesieformen am Abend des Operationstages zu messen war, ergibt keine Signifikanz (Abb. 5). Die Graphen für PDA und NLA verlaufen annähernd parallel und ohne signifikante Abweichungen von-

einander, obwohl die Patienten mit NLA durchweg niedrigere Ig A-Serumspiegel aufweisen als jene, die eine PDA erhalten hatten.

4.4.3. Immunglobulinfraktion Ig M (Tab. 13 und 14)

Auch für die dritte Immunglobulinfraktion, das Ig M, erbringt die Varianzanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede der Serumspiegel bei PDA und NLA, doch haben die Patienten mit Periduralanaesthesie - den Endwert ausgenommen - wieder höhere Ig M-Konzentrationen im Serum als diejenigen mit Vollnarkose (Abb. 6).

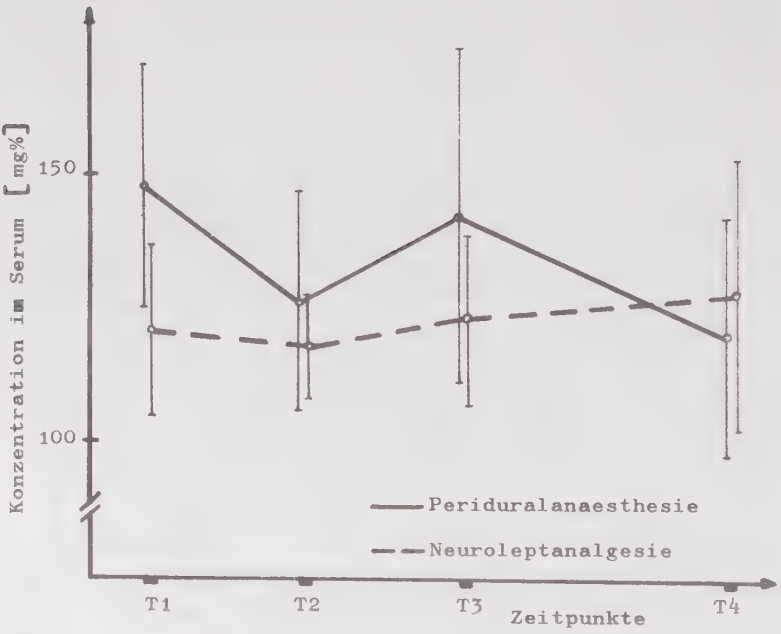


Abb. 6 Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration von Ig M für PDA und NLA (Mittelwert und Standardabweichung)

Tab. 13 Ig M-Serumspiegel [mg%] ; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	145	72	145	80
2	92	90	82	100
3	214	207	210	203
4	101	83	94	91
5	153	96	145	101
6	169	160	142	122
7	82	81	83	80
8	102	139	129	130
9	157	151	138	125
10	153	96	92	69
11	153	96	92	69
12	118	117	112	101
13	179	153	227	140
14	126	111	107	113
15	197	179	237	155
16	126	109	98	129
17	257	204	286	231
$\bar{X}$	148.5	126.1	142.3	119.9
S_x	46.0	42.9	61.4	44.3

Tab. 14 Ig M-Serumspiegel [mg%] ; NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	81	115	107	56
2	166	153	180	184
3	136	119	121	124
4	80	84	89	74
5	123	110	105	128
6	117	125	108	137
7	150	125	152	196
$\bar{X}$	121.9	118.7	123.1	128.4
S_x	32.6	20.6	31.8	51.6

Anders als bei NLA liegt für PDA zwischen Ausgangs- und Schlussmessung ein signifikanter Unterschied. Das bedeutet eine signifikante Verringerung des Ig M innerhalb von fünf Tagen. Diese Veränderungen spielen sich aber alle innerhalb des Normalbereichs ab.
Faßt man diese Ergebnisse zusammen, so kann man feststellen, daß sich in bezug auf die perioperativen Immunglobulinspiegel im Serum kein Unterschied zwischen den beiden Anaesthesieformen abgrenzen läßt. Lediglich die Fraktion mit der kürzesten Halbwertzeit, das Ig M, zeigt bei Operationen in PDA einen signifikanten Abfall nach fünf Tagen. Es besteht die generelle Tendenz zu vergleichsweise geringeren Immunglobulin-Konzentrationen bei systemischer Narkose (NLA).

4.5. Lymphozytentransformation

Die Auswertung und Beurteilung der Ergebnisse erfolgte auf der Basis der Stimulationsindizes (s. Tab. 23-28), welche gemäß der unter "Methodik" beschriebenen Formel aus den absoluten Zahlen (counts per minute; s. Tab. 15-22)ermittelt wurden. Die folgenden Schaubilder zeigen jeweils den mittleren Stimulationsindex $\bar{X}$ samt zugehöriger Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{X}}$ im zeitlichen Verlauf.

4.5.1. Stimulation mit Pool-Lymphozyten (Tab. 23 u. 24)

Die Stimulationsindizes nach Stimulation mit den Fremdlymphozyten des Pools ergeben den in Abb. 7 dargestellten Verlauf.
Der unterschiedliche Kurvenverlauf mit einem Anstieg des Stimulationsindex bei PDA und Abfall

Tab. 23 Stimulationsindex SI für Stimulation mit Pool-Lymphozyten; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	41	18	36	12
2	3	23	122	81
3	57	270	168	129
4	44	53	16	3
5	139	323	166	94
6	33	63	52	40
7	43	27	61	99
8	52	19	30	27
9	9	13	15	4
10	108	113	32	40
11	35	114	29	126
12	54	146	89	78
13	11	8	2	254
14	35	278	56	16
15	17	27	7	10
16	64	79	39	68
17	53	51	65	57
$\bar{X}$	46.9	95.6	57.9	66.9
S_x	34.3	101.5	50.9	63.5

Tab. 24 Stimulationsindex SI für Stimulation mit Pool-Lymphozyten; NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	24	4	2	50
2	69	77	218	76
3	53	65	181	227
4	91	137	69	33
5	130	76	82	68
6	10	2	24	7
7	117	16	13	1
$\bar{X}$	70.6	53.9	84.1	66.0
S_x	45.2	49.4	84.6	76.5

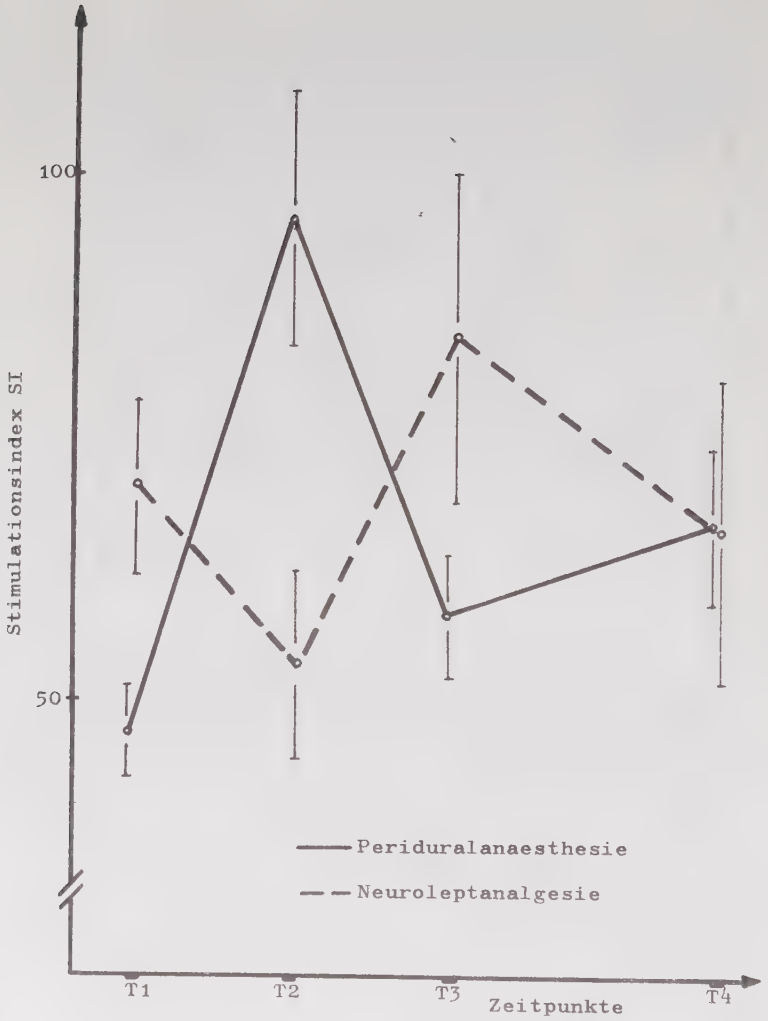


Abb. 7 Mittlerer Stimulationsindex $\overline{X}$ und Standardabweichung des Mittelwerts $s_{\overline{X}}$ zu den verschiedenen Zeitpunkten; Stimulation mit Pool-Lymphozyten, PDA und NLA.

bei NLA bis zum Abend des Operationstages beinhaltet keinen signifikanten Unterschied.

4.5.2. Stimulation mit PHA (Tab. 25 und 26)

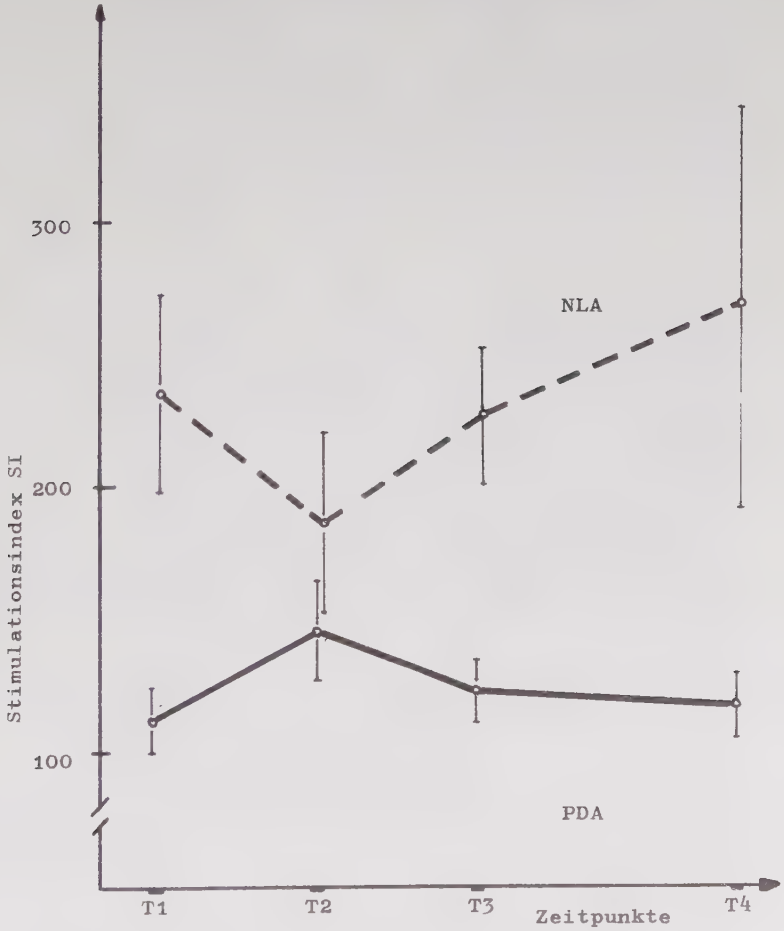


Abb. 8 Mittlerer Stimulationsindex $\bar{X}$ und Standardabweichung des Mittelwerts $s_{\bar{X}}$ zu den verschiedenen Zeitpunkten; Stimulation mit PHA bei PDA und NLA.

Tab. 25 Stimulationsindex SI für Stimulation mit PHA; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	13	9	11	8
2	45	36	186	286
3	187	225	103	104
4	112	256	268	18
5	292	624	312	256
6	69	95	99	87
7	104	112	236	213
8	109	51	80	48
9	11	19	12	5
10	66	86	34	99
11	46	163	56	354
12	95	89	133	111
13	23	14	19	160
14	28	405	232	97
15	429	155	25	13
16	173	90	50	75
17	101	65	224	88
$\bar{X}$	111.9	146.7	122.4	118.9
S_x	109.1	159.7	100.5	102.9

Tab. 26 Stimulationsindex SI für Stimulation mit PHA; NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	286	236	435	1122
2	74	75	180	146
3	132	135	301	400
4	84	48	51	41
5	563	188	157	114
6	64	63	344	42
7	446	570	115	19
$\bar{X}$	235.6	187.9	226.1	269.1
S_x	201.4	182.1	137.3	397.9

Nach Stimulation mit diesem Mitogen resultiert der in Abb. 8 wiedergegebene Graph. Ähnlich wie bei den Poollymphozyten fällt bei NLA die Stimulierbarkeit am Abend des Operationstages ab; für die PDA dagegen ist ein Anstieg zu verzeichnen. Am 5. postoperativen Tag sind bei beiden Anaesthesieformen die Werte wieder auf dem Ausgangsniveau bzw. sogar leicht erhöht. Für die gefundenen Unterschiede zwischen PDA und NLA liefert die Varianzanalyse keine Signifikanz.

4.5.3. Stimulation mit PWM (Tab. 27 und 28)

Die graphische Darstellung der bei Stimulation mit PWM gemessenen und berechneten Stimulationsindizes zeigt Abb. 9.
Für die PDA kommt es nach dem initialen Anstieg am OP-Tag zu einer postoperativ leicht erhöhten Stimulierbarkeit, während nach NLA der Stimulationsindex nahezu kontinuierlich abnimmt.
Die Unterschiede zwischen den beiden Verfahren sind nicht signifikant.

Man kann somit aufgrund dieser drei Teilergebnisse von keiner signifikant stärkeren Beeinträchtigung des zellulären Immunsystems durch die systemische Narkose bei NLA ausgehen, denn die ohne Zweifel vorhandene Tendenz zu einer postoperativ zurückgehenden Stimulierbarkeit nach Vollnarkose läßt sich statistisch genausowenig sichern, wie die kurzzeitige Zunahme des SI bei der Leitungsanaesthesie. Allerdings sollte man beachten, daß die geringe Patientenzahl und die großen Schwankungen der Einzelwerte eine statistisch gesicherte Aussage im Sinn einer Bejahung eines Unterschiedes zwischen den beiden

Tab. 27 Stimulationsindex SI für Stimulation mit PWM; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	40	38	47	31
2	76	262	477	512
3	385	482	273	347
4	253	398	536	4
5	318	607	492	339
6	81	144	227	134
7	211	127	222	139
8	164	121	119	21
9	7	30	25	12
10	151	120	65	87
11	215	595	226	587
12	85	137	177	101
13	27	1	2	612
14	120	589	223	58
15	2	3	2	6
16	235	180	126	175
17	152	102	216	72
$\bar{X}$	148.4	231.5	203.2	190.4
S_x	110.2	216.1	166.9	208.6

Tab. 28 Stimulationsindex SI für Stimulation mit PWM; NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	12	6	5	12
2	175	213	372	308
3	51	48	89	169
4	395	141	183	153
5	588	299	284	232
6	125	57	289	90
7	465	804	423	9
$\bar{X}$	258.7	224.0	235.0	139.0
S_x	223.0	275.5	150.7	110.9

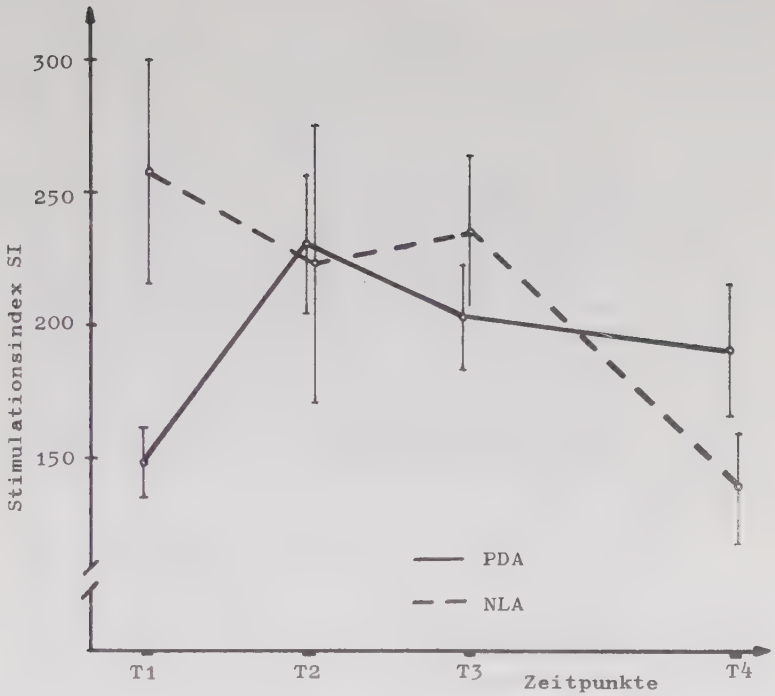


Abb. 9 Stimulation mit PWM bei PDA und NLA; mittlerer Stimulationsindex $\bar{X}$ und Standardabweichung des Mittelwerts $s_{\bar{X}}$ zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Formen der Anaesthesie erheblich erschweren.

Anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse sind zusammenfassend folgende Aussagen möglich:

- PDA und NLA gemeinsam ist ein erhöhter C 3/ C 4-Spiegel am 5. postoperativen Tag.

- Sowohl bei PDA als auch bei NLA kommt es zu einem passageren Anstieg der relativen Granulozytenzahl; entsprechend zu einem kurzzeitigen Abfall der relativen Lymphozytenzahl.
- Die Immunglobuline der verschiedenen Fraktionen bleiben bei beiden Anaesthesieformen im Normbereich. Die innerhalb des Normbereichs im untersuchten Zeitraum auftretenden Schwankungen sind bis auf den Konzentrationsabfall von Ig M bei PDA nicht signifikant.
- In bezug auf die Stimulierbarkeit der Lymphozyten kann kein Unterschied zwischen PDA und NLA gesichert werden.

Diese Arbeit kann für den Zeitraum nach Anaesthesie und Operation keine deutliche Immunsuppression nachweisen. Man kann im Zusammenhang mit der NLA zwar einen relativ stärkeren negativen Effekt auf verschiedene immunologische Teilsysteme erkennen, doch muß eine solche Aussage aufgrund fehlender Signifikanz spekulativ bleiben.

5. DISKUSSION

5.1. Fragestellung und Methodik

Die Intaktheit der körperlichen Abwehrvorgänge ist vor allem für die Patienten in der postoperativen Phase von elementarer Bedeutung. Die Verhinderung von Infektionen repräsentiert dabei nur eine wichtige Teilfunktion im Rahmen eines komplexen Systems. Als nicht weniger bedeutsam für den Schutz vor als fremd und schädlich empfundenen Einflüssen dürfen die Abstoßung von Transplantaten und die Verhinderung von Entstehung, Wachstum und Ausbreitung von Tumoren angesehen werden. Auch das breite Spektrum der Überempfindlichkeitsreaktionen ist von unbestrittener klinischer Relevanz.

1975 führten GAYLORD und SIMPSON Versuche mit an Brustkrebs erkrankten Mäusen durch (43). Die Ergebnisse legten die Vermutung nahe, daß nach Anaesthesie und Blutverlust eine erhöhte Metastasierungswahrscheinlichkeit gegeben ist.
Auf der Suche nach dem Angriffspunkt narkotisierender Stoffe auf zellulärer Ebene machte ANDERSEN (6) deutlich, daß Anaesthetika mehr als nur einen narkotischen Effekt bewirken. Die Frage nach einer direkten oder indirekten teratogenen Wirkung dieser Stoffe tauchte auf. Die ersten Untersuchungen von BRUCE (21) ergaben ein verstärktes Risiko für Personen, die beruflich dauernd mit Anaesthetika in Kontakt kamen: eine bei Anaesthesisten höher liegende Inzidenz für Tumoren des RES und der lymphoretikulären Gewebe im Vergleich zu Kontrollpersonen ließ sich zwar in einer Nachuntersuchung (21) nicht generell bestätigen, doch lagen schließlich auch Arbeiten vor (25), in denen eine erhöhte [illegible] Aborte und fetaler Mißbil-

ungen nach langdauernder Exposition gegenüber Spuren von Anaesthetika gesichert wurde.

Bis heute existieren noch keine endgültigen Beweise für die Art und Weise der immundepressiven Wirkung von Anaesthetika. Die auf den einzelnen Forschungsresultaten basierenden Standpunkte reichen von der Ablehnung einer solchen, das Immunsystem betreffenden Wirkung (84), bis zum anderen Extrem - der Bejahung und klinischen Nutzbarmachung. Als futuristisch gilt die Theorie FOLKMANS (42), der unter Annahme einer gesicherten Immunsuppression durch Anaesthetika es für möglich hält, daß eines Tages niereninsuffiziente Patienten nach erfolgter Nierentransplantation entsprechend wirksame Narkosemittel zugeführt bekommen, um dadurch eine Abstoßung der transplantierten Gewebe zu verhindern.

Der Großteil der bisher veröffentlichten Studien hat das Augenmerk vorwiegend auf systemisch angewandte Narkosemittel gerichtet; dabei standen Halothan und N_2O besonders im Vordergrund. Deshalb sollte mit dieser Arbeit vor allem auf eventuelle Unterschiede zwischen "Vollnarkose" und Regionalanaesthesie abgehoben werden. Dabei wurden mit der NLA und der PDA zwei sehr gängige Anaesthesieverfahren ausgewählt.

Eine unterschiedliche Beeinflussung des Immunstatus durch verschiedene Anaesthesieformen zu sichern wäre von immenser Bedeutung; ganz besonders für solche Patienten, die an einer Vorerkrankung leiden und sich außerdem noch einem operativen Eingriff unterziehen müssen. COCHRAN et al. (24) verdeutlichten, wie fatal sich die postoperative Verringerung des immunologischen Abwehrpotentials bei Patienten auswirkte, die an einer bösartigen Neubildung erkrankt waren oder Herz-Kreislauferkrankungen aufwiesen.

Ein zentrales Problem bildete im Rahmen der vorliegenden Untersuchung die Auswahl von Probanden, die möglichst gleiche Voraussetzungen mitbringen sollten. Das konnte nicht optimal gelöst werden. So gab es doch erhebliche Altersunterschiede bei einem Patientenalter zwischen 37 und 61 Jahren. Mit zunehmendem Alter kommt es nach ROSENTHAL/STEINMANN (91) zu einem langsamen Abfall der totalen Lymphozytenzahl und der verschiedenen Subpopulationen. Am deutlichsten ist diese Abnahme bei den thymusabhängigen Lymphozyten (T-Zellen), den Trägern der zellvermittelten Immunität. SCHLAAK/GROSS fanden außerdem noch eine altersabhängige Zunahme der verschiedenen Immunglobulin-Fraktionen bei verminderter Antikörperaktivität (99).

Die ausgewählten Patienten mussten bis auf die zu operierende Hernie oder Varicosis klinisch gesund sein, da Erkrankungen von Herz, Leber, Nieren und des Blutes mit Veränderungen der Abwehrlage einhergehen. Nicht zuletzt deswegen haben Personen mit solchen Erkrankungen ein erhöhtes Krebsrisiko (85, 86, 114).
Wichtig erscheint auch die Einnahme von Medikamenten. Keiner der Probanden nahm regelmäßig Medikamente ein. In der Klinik wurden neben den Medikamenten für Praemedikation und Anaesthesie postoperativ noch Heparin-Dihydergot^{R} zur Thromboseprophylaxe und in vier Fällen als Analgetikum je eine Ampulle Fortral^{R} oder Dipidolor^{R} verabreicht. Besondere Beachtung verdienen in diesem Zusammenhang die Barbiturate, die alle eine unterschiedlich starke Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit menschlichen Zellgewebes (54) und eine verminderte Lymphozytenstimulierbarkeit (84) bewirken. Außerdem existieren Untersuchungen, die eine immundepressive Wirkung verschiedener Antibiotika beschreiben (107), verursacht durch eine Beeinflussung der Proteinsynthese. Einem vergleichsweise "harmlosen" Mittel wie Azetyl-

salizylsäure wird ebenfalls eine Beeinträchtigung der Lymphozyten angelastet (81).
Ausgeschlossen wurde starke Raucher und solche Personen, die übermäßig viel Alkohol tranken. Diese Auswahlkriterien führten zu einer relativ kleinen Probandenzahl von 17 für PDA und 7 für NLA, was sich als negativ für die statistische Auswertung erwies.

Ein möglicherweise strittiger Punkt bleibt die Bewertung des Operationstraumas. Ein von CULLEN/van BELLE (32) vorgeschlagener Bewertungsmaßstab wurde zugrunde gelegt. Dabei gilt für Herniotomie und Varizenstripping das gleiche Ausmaß an Traumatisierung - eine elementare Voraussetzung für diese Untersuchung. Nur durch die Konstanthaltung des Parameters "Operation" sind Aussagen über Effekte unterschiedlicher Anaesthesieformen möglich. Optimal wäre natürlich eine Studie, bei der lediglich Anaesthesie ohne operative Intervention durchgeführt würde.
So müssen aber bei Aussagen über den Immunstatus nach Anaesthesie plus Operation stets noch die durch chirurgische Maßnahmen bedingten Überlagerungen einkalkuliert werden.
Innerhalb dieses Rahmens sind aufgrund individueller Gegebenheiten beim Patienten (anatomische Besonderheiten, lokale Wundverhältnisse etc.) und Operateur (Geübtheit, Technik, etc.) noch Unterschiede möglich und auch wahrscheinlich.

Sämtliche Patienten erhielten, wie bereits aufgeführt, am Abend vor der Operation ein Benzodiazepin-Derivat und am Morgen vor Abruf in den Operationssaal eine am Körpergewicht berechnete Menge Atropin + Thalamonal^{R} (in einem Fall Atosil^{R}), so daß man in diesem Punkt von identischen Bedingungen ausgehen kann. Individuelle Unterschiede in bezug auf Pharmakodynamik und Pharmako-

kinetik konnten nicht berücksichtigt werden.

Die Probanden erhielten ausnahmslos weder Bluttransfusionen noch Plasmaexpander oder volumenwirksame Mittel. Die Transfusion von Blut bewirkt nämlich eine Steigerung der Zahl an atypischen Lymphozyten oder der ^{3}H-Thymidin-Aufnahme durch Blutlymphozyten (oder beides) um das Fünffache und mehr bei gesunden Personen (92, 98). MATHEWS et al. beschreiben für Dextran eine mitoseanregende Wirkung auf Lymphozyten (70).

Der durch die Untersuchung abgedeckte Zeitraum reicht von unmittelbar praeoperativ bis ca. 120 Stunden nach Operation. Durch die Gewichtung der Messungen am Operationstag werden Veränderungen zwischen dem zweiten und vierten postoperativen Tag nicht erfaßt; jedoch zeigen die meisten veröffentlichten Untersuchungen (103, 112), daß auftretende Veränderungen sehr schnell - innerhalb von Stunden - zu erwarten sind und daß sich diese bis zum 4.-5. postoperativen Tag wieder zurückgebildet haben. Allerdings finden einige Autoren auch einen länger dauernden Erholungsprozeß (10).
Eine Blutabnahme vor Aufnahme der Probanden in die Klinik war nicht möglich. Ein solcher Wert wäre ideal als Ausgangsbasis, denn man muß damit rechnen, daß psychische Momente bei der Hospitalisierung über die ausgelöste Stressreaktion auf die immunologischen Parameter Einfluß nehmen. So zeigen Angst vor stationärer Aufnahme und operativem Eingriff und die Höhe des praeoperativen Cortisolspiegels im Serum eine positive Korrelation (22). Je länger der Patient am Operationstag auf den Eingriff warten muß, desto höher der Cortisolspiegel. Nach BERENBAUM et al. (10) kann man aber die postoperative Lymphozytendepression als zum Teil durch erhöhte Nebennierenrinden-Steroide bedingt ansehen.

Der "Immunstatus" soll die immunologische Kapazität des menschlichen Organismus mit ihren verschiedenen Funktionen umfassend und möglichst genau beschreiben. Eine Aussage über den Immunstatus eines Patienten muß sich heute an der Charakterisierung zweier Lymphozyten-Populationen orientieren, die als wesentliche Funktionsträger des menschlichen Immunsystems gelten und sich aus einer Stammzelle entwickeln. Man unterscheidet die thymusabhängigen T-Zellen als Träger der zellulären Abwehr von den antikörperproduzierenden B-Zellen. Als Parameter immunologischer Kompetenz eignen sich nach TÖNNESMANN (109) die Immunglobuline, die Lymphozytentransformation, Serumkomplement und Leukozytenzahl. Die dazugehörenden Testverfahren wurden im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt. Statt der absoluten Leukozytenzahl im peripheren Blut wurde das Differentialblutbild begutachtet.

Probleme beinhalten zum einen die biologische Variabilität der gemessenen Funktionen, zum anderen das Fehlen geeigneter Tests mit ausreichender Trennschärfe. Bedenkt man einerseits die vielfältigen Reize, denen das Immunsystem des Menschen ausgesetzt ist und auf die es geeignet reagieren muß, so wird schnell deutlich, daß hier ein breiter Bereich des Normalen vorliegen muß. Andererseits erscheinen manche der in der immunologischen Diagnostik bestimmten Laborparameter zu statisch, um die in Grenzfällen nur geringfügig eingeschränkte Dynamik des Immunapparates zu erfassen (z.B. im Immunglobulin-Serumspiegel). Die angesprochenen Tests müssen unter diesem Blickwinkel gesehen werden und gelten als nützliche Kompromisse. Angesichts dieser Überlegungen werden die weiten Schwankungen bei den verschiedenen Parametern verständlich, die eine Definition von Normalwerten erschweren.

Die in-vitro-Studien an Lymphozyten werden durch viele Variablen beeinflußt und erfordern eine sorgfältige Kontrolle. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Techniken zur Verifizierung der Einflüsse von Medikamenten, Krankheiten usw. auf die PHA-induzierte Lymphozytentransformation beschrieben. Die Ergebnisse verschiedener Autoren (74, 76, 108) in bezug auf Zellkonzentration, Serum- und Lymphozytengewinnung, Dosierung der Mitogene, Inkubationszeiten etc. wurden für diese Arbeit ausgewertet und die durchgeführten Methoden nach optimaler Empfindlichkeit und Reproduzierbarkeit ausgewählt. Die vielzähligen Einzelschritte dieses Testverfahrens bergen doch einige Fehlermöglichkeiten und Schwierigkeiten. Ganz entscheidend ist die Herstellung von Zellsuspensionen mit möglichst genau gleicher Konzentration an lebensfähigen Lymphozyten. Hier könnte ein Grund für die in dieser Arbeit zeitweilig stark schwankenden Einzelmessungen liegen.

Außerdem ist es beinahe unmöglich, reine Lymphozytenkulturen zu gewinnen. Die in geringen Prozentzahlen enthaltenen, nicht-lymphozytären Zellelemente unterliegen ebenso der PHA-Wirkung wie die Lymphozyten selbst. Nach MILLS (76) ist ihre Entfernung unnötig, obwohl man ihnen sowohl eine hemmende als auch eine fördernde Wirkung auf die Antwortreaktion zugeschrieben hat. Andere empfindliche Parameter, welche die Lymphozytenkulturen beeinflussen, sind pH und Dauer der verschiedenen Manipulationen wie Zelltrennung und Inkubationsphasen.
Aufgrund der veränderten Reaktionslage der Lymphozyten kranker Individuen müssen diese - wie bereits erwähnt - von der Untersuchung ausgeschlossen werden.

5.2. Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stimmen mit denen von GIERHAKE et al. (44) überein, die bei Allgemeinanaesthesie mit Halothan nach anfänglichem Absinken einen Wiederanstieg der Komplementfaktoren fand.
Derselbe Anstieg in der postoperativen Phase über das Ausgangsniveau hinaus wird in einer weiteren Arbeit von SCHUTTE et al. (100) beschrieben.
MATHIEU et al. (71) zeigten für die verschiedenen Komplementfaktoren und das C-reaktive Protein die beschriebenen, zeitabhängigen Konzentrationsänderungen. Er dachte bei der Frage nach der Ursache vor allem an die Traumatisierung von Gewebe, welche diese unspezifischen Effekte verursachen sollte.
Daß nicht nur die Anaesthesie ursächlich eine Rolle spielt, sondern daß auch dem Trauma eine wichtige Rolle zuzuschreiben ist, das beweisen Studien über nicht-chirurgische Traumata: Die Serumkomplementspiegel nahmen nach Verbrennungen und haemorrhagischem Schock im Verlauf zweier Untersuchungen (7, 41) deutlich ab. Unter diesen Bedingungen trat wieder ein biphasischer zeitlicher Verlauf auf mit Erholung nach vorübergehendem Abfall bis auf erhöhte Serumkonzentrationen am Ende der ersten Woche nach dem Trauma.

Dieses einheitliche Bild wird allerdings getrübt durch andere, widersprüchliche Berichte über ausbleibende Veränderungen des Komplementspiegels während und nach haemorrhagischem Schock bei Hunden (101). So war ein Abfall des Komplements bei unserer Untersuchung minimal und nie signifikant.
SABA (95) berichtet dagegen von einer beträchtlichen Abnahme der Komplementaktivität in Tierversuchen nicht nur nach kurzdauernden Operationen (Probelaparotomie),

sondern auch nach 24-stündigem Hungern bei uneingeschränkter Flüssigkeitszufuhr. Hier wurde dem perioperativen Katabolismus die entscheidende Bedeutung zugeschrieben.
Eine reduzierte Komplementaktivität fanden HAIRSTON et al. (47) bei allen postoperativ untersuchten Patienten.

Diese Arbeit zeigt, daß unabhängig vom chirurgischen Trauma bei NLA durchweg niedrigere Serumspiegel von C 3 und C 4 zu finden sind als bei PDA. Aufgrund der fehlenden Signifikanz kann dies nur als Tendenz aufgefaßt werden; die Ergebnisse müssen dahingehend interpretiert werden, daß beide Anaesthesieformen sich gleich auf die Komplementfraktionen auswirken.

Die Produktion, Mobilisierung und Aktivierung von genügend Leukozyten in infizierten Bereichen und an den Orten neoplastischen Wachstums zählt als elementare Funktion zu einer vollwertigen immunologischen Abwehrleistung. Es existieren Hinweise dafür, daß alle Teilfunktionen dieses Systems durch die Anaesthesie beeinträchtigt werden.
Der typische Verlauf der relativen Granulozyten- und Lymphozytenzahl mit vorübergehender relativer Granulozytose und relativer Lymphopenie findet sich bei beiden Anaesthesieformen und wird in der Literatur oft beschrieben (16, 17, 39, 62, 103). Ein solcher möglicher Einfluß von Anaesthesie (und chirurgischem Eingriff) auf zelluläre Elemente des Blutes wurde schon früh erkannt. Dabei fand man, daß Operationen in Äthernarkose mit einer Leukozytose einhergingen, die innerhalb weniger Minuten nach Einleitung der Narkose auftrat und bis zu sechs Tagen andauerte.
Diese Leukozytose, so erwies sich später, konnte man

auf die Wirkung des Narkosemittels zurückführen und als Zunahme der polymorphkernigen Zellen verstehen. Gleichzeitig entdeckte man im peripheren Blut noch viele unreife Formen (104). Die Leukozytose wurde ursächlich auf die Mobilisation von Neutrophilen in Leber, Milz und Knochenmark zurückgeführt (14). Das mögliche Ausmaß einer solchen Zunahme von polymorphkernigen Zellen beschreibt eine Studie von SLADE et al. aus der jüngeren Vergangenheit, welche eine 300-prozentige Steigerung zwei Stunden nach vierstündiger Exposition gegenüber Anaesthesie und Operation anführt. Die Zellzahlen kehrten ab dem zweiten postoperativen Tag wieder in den Normalbereich zurück (103).

Erhöhte Katecholaminspiegel laufen parallel mit einer Leukozytose und einer hohen Zahl von neutrophilen Granulozyten. Ebenso treten unter dieser Voraussetzung Veränderungen in der Verteilung und Mobilisation auf (38).
Die Freisetzung von ACTH ist von einer Zunahme der Neutrophilen begleitet, obwohl die gleichzeitige Lymphopenie auf eine toxische Wirkung der Kortikosteroide zurückgehen könnte (37, 38, 75). Im Gegensatz zu Berichten über eine postoperativ auftretende Leukozytose als einer möglichen Folge der hormonellen Auswirkungen von Anaesthesie und Trauma zeigen wieder andere Arbeiten, daß Anaesthetika unter Umständen auch zu einer Leukopenie führen können. Es wurde vermutet, daß eine vorübergehende Leukopenie, wie sie unter Barbituraten bei manchen Spezies gesehen wird, durch eine direkte Toxizität dieser Stoffe hervorgerufen wird (110). Beim Kaninchen bewirken Alkohol, Äther und Chloroform verminderte Leukozytenzahlen, und bei Katzen wurde die nach Narkose aufgetretene Leukozytopenie einer Redistribution zugeschrieben. Für den

Menschen vermutet man, daß die unterschiedlichen Effekte nach einstündiger Exposition gegenüber Halothan (51) mit unterschiedlichen Hormonspiegeln korrelieren. Es erscheint einleuchtend, daß eine Übertragung der beim Tier gefundenen Verhältnisse auf den Menschen nur bedingt möglich ist.
Der Gegensatz zwischen der bei verschiedenen Spezies auftretenden, kurzzeitigen Leukopenie während Narkose, sei sie nun durch direkt toxische Wirkung oder durch Redistribution bedingt, und der oben beschriebenen hormoninduzierten Leukozytose bleibt trotz allem unverkennbar.
Auf der anderen Seite ist sehr wohl bekannt, daß langdauernde Einwirkung vieler Agentien wie inerter Gase, N_2O und Halothan zu einer Leukopenie führt (16, 63, 83), obwohl eine biphasische Antwort mit initialer Vermehrung der Neutrophilen auch für langfristige Anwendung von N_2O und Halothan beobachtet wurde (17).
Die anscheinend erhöhte Empfindlichkeit von Tieren mit hohem Katecholamin-Serumspiegel gegenüber dem leukozytopenischen Effekt von N_2O (83) veranschaulicht die Bedeutung der Überlagerung verschiedener Faktoren, nämlich die anaesthetikaeigenen Wirkungen durch hormonelle Effekte.
Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die auftretende Leukopenie wäre auch die Depression des Knochenmarks durch Anaesthetika. Setzt man Knochenmarkszellen für 24 Stunden einer halothanhaltigen Atmosphäre aus, so resultiert daraus eine Unterdrückung der Granulozytenproloferation (16). Sowohl Halothan als auch N_2O verhindern die Entwicklung und Reifung der zellulären Anteile des Knochenmarks und schützen sie so vor den Wirkungen von Chemotherapeutika (19).
Zusammen mit einer Zunahme des Verhältnisses von sich teilenden zu reifen Zellen durch Anaesthetika legt

dieses Phänomen eine Beeinflussung des Zellzyklus nahe. Solche Auswirkungen vermutete man schon seit frühe Berichte von CLAUDE BERNARD (12) darauf hingewiesen haben, daß Äther das Pflanzenwachstum vermindert und N_2O die Keimzeit von Samen verdoppelt.
Später fand KIELER (60), daß N_2O die Mitose - ähnlich dem Colchicin - in der Metaphase hemmt. Auch Tranquilizern soll eine antimitotische Wirkung anhaften (102).
Zu diesen Punkten existieren vergleichsweise wenig Untersuchungen über ähnliche Wirkungen von Lokalanaesthetika, doch kam man für diese Substanzen zu ähnlichen Erkenntnissen:
So bewirken auch Lokalanaesthetika wie Lidocain und Prilocain eine dosisabhängige Hemmung des Zellwachstums (54); Procain, Lignocain und Bupivacain besitzen zytotoxische Nebenwirkungen (106) angeblich in noch stärkerem Ausmaß als Inhalationsanaesthetika. CULLEN und HASCHKE (31) kamen zu dem Ergebnis, daß Lokalanaesthetika in den klinisch üblichen Dosierungen und Konzentrationen direkt die Funktion der Leukozyten in vitro hemmen.
LECKY (64) vertritt allerdings den Standpunkt, daß diese Wirkungen auf den Ort der Applikation beschränkt bleiben und keine systemischen Auswirkungen hinsichtlich des Immunsystems bestehen.
Bei der ursprünglichen Form der Neuroleptanalgesie werden als wichtigste Medikamente neben N_2O noch Fentanyl^R und Dehydrobenzperidol^R (DHB) verwendet. Für die beiden letzteren konnten STAMENKOVIC et al. (105) keinen negativen Einfluß auf Knochenmarkszellen nachweisen (in neuerer Zeit wird DHB durch Valium^R oder Rohypnol^R ersetzt).

Die Ergebnisse unserer Arbeit lassen sich mit denen der zitierten Literatur vergleichen, wobei zu beachten ist, daß es sich bei den Zahlenangaben für die ver-

schiedenen Zellpopulationen um relative Häufigkeiten handelt. Die absoluten Leukozytenzahlen wurden nur in einzelnen Fällen bestimmt. Da sich dabei am ersten postoperativen Tag meist noch eine mäßige Leukozytose feststellen ließ, dürfte die relative Granulozytose am Abend des Operationstages wohl auf einer absoluten beruhen und nicht auf einer Abnahme der absoluten Lymphozytenzahl. Die kurzzeitig stärkere Lymphozytendepression bei PDA zum Zeitpunkt T2 (unmittelbar postoperativ) ist signifikant; eine ähnliche Tendenz bleibt im weiteren Verlauf erkennbar. Man könnte annehmen, daß es bei NLA gegenüber PDA bei relativ höheren Lymphozytenzahlen bleibt oder dazu kommt, sei es nun durch eine relative Granulozytopenie oder durch eine echte Lymphozytose.
Sieht man diese Reaktionen im Rahmen der Stressantwort des Organismus, so kann man zu einem ähnlichen Schluß wie LECKY (64) kommen. Er fordert zur Verringerung der durch Streß ausgelösten Veränderungen im Immunsystem eine möglichst tiefe und vollständige Narkose und gleichzeitig so wenig Traumatisierung wie möglich.

Insgesamt scheint es aber, als ob jedes Anaesthetikum in der klinisch üblichen Dosierung zu einer reversiblen und dosisabhängigen Hemmung der Zellvermehrung führen würde, die für die beiden untersuchten Anaesthesieformen als gleich stark beurteilt werden muß. Eine trotzdem auftretende Zunahme von Zellen im Sinn einer Granulozytose muß dann als das Resultat verschiedener, sich überlagernder Effekte angesehen werden, wobei hormonell ausgelösten Umstellungen maßgeblich beteiligt sein dürften.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß trotz der Tendenz zu niedrigeren Immunglobulin-Serumspiegeln bei NLA zwischen

den beiden Anaesthesiearten keine signifikanten Unterschiede existieren.
Gerade bei den Immunglobulinen wirkt sich die große Breite des Normalbereichs am stärksten aus. So spielen sich die postoperativ auftretenden Veränderungen als wenig ausgeprägter Abfall der Serumkonzentration stets innerhalb des Normalbereichs ab, auch wenn wie bei Ig M unter Periduralanaesthesie zwischen Operationstag und 5. postoperativem Tag eine signifikante Verminderung zu messen ist. Eine Änderung der Serumkonzentration wird man für Ig M am ehesten erwarten, da diese Fraktion die kürzeste Halbwertszeit (ca. fünf Tage) besitzt.
Damit stellt sich die Frage, ob man mit der Festlegung von Normalbereichen dem individuell und zeitlich variablen Abwehrstatus überhaupt gerecht wird. An dieser Stelle sei auf die Zunahme der Antikörpertiter beim alten Menschen hingewiesen (99).

Die bis zum jetzigen Zeitpunkt veröffentlichten Arbeiten haben zum Teil widersprüchliche Resultate erbracht. Ein zentrales Problem stellt auch hier die Trennung zwischen dem ausschließlichen Effekt der Anaesthesie und jenem anderer Begleitfaktoren dar.

Der Einfluß von Anaesthetika auf die Antikörper-Produktion durch sensibilisierte B-Lymphozyten ist sowohl beim Menschen als auch bei Tieren untersucht worden, aber die Resultate sind nicht beweisend.
Es kann nicht zweifelsfrei belegt werden, daß durch Anaesthesie der Serumspiegel zirkulierender Immunglobuline sich ändert. Da die Halbwertszeit des Gammaglobulins mit fünf Tagen für Ig M am niedrigsten liegt (39), dürfte sich ein Einfluß von Anaesthetika auf die antikörperproduzierenden Zellen kaum vor Ablauf mehrerer Tage manifestieren; es sei denn, daß be-

stimmte Faktoren direkt an bereits zirkulierenden Gammaglobulinen angreifen.

SLADE et al. (103) fanden in Untersuchungen über verschiedene Narkoseformen ähnliche Verhältnisse, wie es die vorliegenden Ergebnisse zeigen: es kam nur zu unwesentlichen Schwankungen der Immunglobulinspiegel. Patienten, die sich in der Chirurgie Routineeingriffen unterziehen mussten, weisen postoperativ in bezug auf qualitative und quantitative Merkmale des Serum-Antikörperspiegels keine signifikanten Veränderungen auf (29).
Diese Ergebnisse führten zu der Annahme, daß die Einflüsse von Anaesthesie und Operation unbedeutend sind. Gegen diese Aussage stehen zahlreiche andere Arbeiten:

Verbrennungen bewirken bei verschiedenen Tierspezies offensichtlich zwar keine unmittelbaren Abweichungen der Gammaglobulin-Konzentrationen im Serum (67, 69), doch wurde von einer Reduktion antikörperproduzierender Zellen in der Milz berichtet (1, 2), die mehrere Tage nach der Verletzung am ausgeprägtesten auftrat. Diese Zellen nahmen nach langdauernder Exposition gegenüber Barbituraten, Halothan und N_2O mit zunehmender Expositionszeit immer stärker ab; die Erholung ist bis zu 72 Stunden verzögert. Eine Arbeit (116) berichtet über eine biphasische Antwort mit einer initialen Zunahme der B-Lymphozyten. Obwohl diese Subpopulation während einer dreistündigen Anaesthesie und begleitender Operation reduziert ist, sich nach 48 Stunden aber wieder erholt, verändern sich die Immunglobulinspiegel nicht (103). Verbrennungspatienten haben nach anderen Studien (8, 79) ebenso erniedrigte Immunglobuline wie Patienten, die unter Anwendung eines kardiopulmonalen Bypasses operiert wurden. Bei der ersten Gruppe ist ein solcher

Abfall im Rahmen des allgemeinen Proteinverlusts verständlich; bei letzterer kommen mechanische Denaturierung und Verdünnungseffekte als Ursachen in Frage (62).
Obwohl beim Menschen nach thermisch und nichtthermisch bedingten Gewebsschädigungen (36) eine Verminderung der Antikörper gefunden worden ist, haben weitere Untersucher nach Verletzungen eine normale Immunglobulin-Konzentration (49) und nach Verbrennungen nur minimale Konzentrationsabnahmen beschrieben (61).

Was Lokalanaesthetika anbetrifft, so bewirkt die langdauernde Anwendung von Lidocain eine verminderte Antikörperproduktion bei Kaninchen (68). Wieder andere Untersuchungen vermochten in diesem Punkt keine signifikanten Abweichungen aufzuzeigen (53). Nach der Meinung von LECKY (64) besitzen Lokalanaesthetika keine systemische Wirkung auf das Immunsystem, vermögen jedoch am Injektionsort direkt und in der näheren Umgebung die Funktion der Leukozyten zu beeinträchtigen.
Einigkeit besteht hinsichtlich der Feststellung, daß bereits im Serum zirkulierende Antikörper in ihrer Aktivität nicht beeinflußt werden (64).

Die Übertragung der in Tierexperimenten gewonnenen Ergebnisse auf die Verhältnisse des menschlichen Organismus bleibt problematisch. Insgesamt läßt sich jedoch abschätzen, daß der spezifische Anteil der Anaesthesie an der postoperativen Depression der B-Zellen (und damit der Antikörper-Produktion) im Vergleich zur chirurgisch-operativen Komponente von untergeordneter Bedeutung ist. Eine solche Aussage unterstützen die Untersuchungen von RIDDLE und BERENBAUM (90), ROTH et al. (92) und SALO (97). Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen niedrigeren Antikörpertiter für NLA könnten darauf hinweisen, daß diese Form der Anaesthesie

die operativ bedingte Abnahme der Serumspiegel eher fördert als die Leitungsanaesthesie.

Die möglichen Ursachen einer Verminderung zirkulierender Antikörper sind vielfältig. Eine mechanische Zerstörung im extrakorporalen Kreislauf kommt natürlich nur bei Anwendung einer solchen Maßnahme in Frage. Verdünnungseffekte können durch Kontrolle der restlichen Eiweißfraktionen ausgeschlossen werden. BESSERT (13) zeigte anhand ihrer Untersuchungen, wie Patienten mit praeoperativer Gewichtsabnahme (z.B. Magenpatienten) zu einem verstärken Abfallen des Antikörpertiters neigen, verglichen mit Kontrollpatienten. Dabei zeigen diese Patienten schon praeoperativ generell niedrige Eiweißwerte aufgrund von Mangelernährung und Katabolismus. Die Nahrungskarenz führt postoperativ über katabole Stoffwechselvorgänge eher zu niedrigen Immunglobulin-Konzentrationen als langdauernde Narkose und eine damit verbundene Verabreichung großer Mengen an Narkosemittel. Der Faktor Nahrungskarenz muß auch mit unseren Ergebnissen in Beziehung gebracht werden. Das strikte Nüchternheitsgebot gilt vor allem für die NLA und könnte über den provozierten Katabolismus zu den beschriebenen, niedrigen Immunglobulin-Spiegeln beitragen, auch wenn dieser Effekt nicht signifikant erscheint.

Berücksichtigt man noch die aufgrund von Streß und Angst erhöhten Cortisol- und Katecholaminspiegel, so ergeben sich wesentliche Faktoren des sogenannten "Postaggressionsstoffwechsels", bei dem aufgrund von Glucoseverwertungsstörungen Eiweisse zur Energieproduktion herangezogen werden. Hierbei kommt es zuerst zum Verbrauch des Funktionseiweisses (Enzyme, Serumeiweiß etc.) und erst zuletzt zur Mobilisierung von Strukturprotein.

ALIEFF (4) verneint eine Korrelation zwischen hohen Cortisol- und niedrigen Immunglobulinspiegeln. Er sieht statt dessen eher die Möglichkeit eines Verbrauchs spezifischer Antikörper durch ablaufende Ag-Ak-Reaktionen. Die beteiligten Antigene könnten durch Traumatisierung und Degeneration von Gewebe entstehen, welche bei Operationen ja zwangsläufig auftreten.

Die Transformation von Lymphozyten wird allgemein als Maßstab der Kompetenz des Immunsystems angesehen, obwohl der Transformationsvorgang nur einen Einzelschritt bei der Immunantwort repräsentiert. Der MLC-Test bzw. die Stimulation von T-Lymphozyten mit verschiedenen Mitogenen gilt als anerkannte Methode zur Einschätzung der Intaktheit der zellvermittelten Immunität. Es gilt dabei aber einige Besonderheiten zu beachten:
Bei der Verwendung von Mitogenen ist im Auge zu behalten, daß Fremdlymphozyten und PHA vorwiegend auf T-Zellen wirken, während PWM mehr die B-Zellen stimuliert (10, 57). Unsere Ergebnisse zeigen für die Stimulation dieser beiden Subpopulationen keine Unterschiede zwischen PDA und NLA und keine signifikanten Besonderheiten im Vergleich der PHA-Stimulation mit PWM-induzierter Transformation.
Versuche mit Lymphozyten gesunder Personen haben bewiesen, daß die PHA-induzierte Antwort der Lymphozyten von Individuum zu Individuum stark variiert (88). Für den individuellen Immunstatus zu einem bestimmten Zeitpunkt spielen der augenblickliche Gesundheitszustand und die im Zuge der Auseinandersetzung mit der Umwelt ablaufenden Abwehrvorgänge eine entscheidende Rolle (72). Obwohl die durch PHA-Stimulation hervorgerufene Transformation von Lymphozyten der Reaktion auf spezifische Antigene sehr ähnlich ist, existieren doch Unterschiede. PHA bewirkt eine stärkere Stimulation als

spezifische Antigene (26). Es stimuliert 60-80% aller Lymphozyten, wohingegen Antigene weniger als 50% der vorher gegen sie sensibilisierten Lymphozyten ansprechen. Außerdem wird die maximale DNA-Synthese unter PHA bereits nach zwei bis drei Tagen erreicht; der entsprechende Gipfel liegt für antigeninduzierte Stimulation bei fünf bis sieben Tagen (34).
Die großen Schwankungen der Einzelmessungen und die damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Sicherung von Aussagen sind sicher auf einige der genannten Punkte zurückzuführen. Trotz allem ist der Transformationsvorgang nach Mitogeneinwirkung bezeichnend für normale Lymphozyten. Die Hemmung dieser Antwortreaktion korreliert mit bestimmten Formen der Insuffizienz des Immunsystems (34).

Eine "normale" Reaktivität gegenüber Mitogenen legt eine "normale" T-Zellfunktion zwar nahe, doch ist sie kein Beweis dafür. Weder die Bildung von Mediatoren durch die T-Zellen noch ihre zytotoxische Aktivität kann so endgültig beurteilt werden, nur weil diese Zellen zur DNA-Synthese stimuliert werden können. Als Ursache für eine verminderte Reaktion nach PHA-Stimulation sind mehrere Faktoren in Betracht zu ziehen. Der Anteil der T-Zellen in der geprüften Zellpopulation oder ihre Fähigkeit zur Transformation kann reduziert sein. Für letzteres kommen wieder qualitative Defekte im Lymphozyten selbst und inhibierende Serumfaktoren als Ursachen in Frage.

Die Auswirkungen verschiedener Narkosemittel auf die Lymphozytentransformation in vitro ist bereits häufig untersucht worden. So zeigte sich, daß Halothan in Konzentrationen über 0,5% die Transformation dosisabhängig supprimiert (34). Die Expositionsdauer muß jedoch dabei größer als 24 Stunden sein. Diese Suppression ist nicht

mit einer Abnahme der Zellvitalität oder verminderter Aufnahme des ^{3}H-Thymidin in die Lymphozyten verbunden, sondern rührt wahrscheinlich daher, daß es der ruhenden Zelle nicht möglich ist, ins Mitosestadium einzutreten. Eine ähnliche hemmende Wirkung ist für Phenobarbital (84), Aspirin^{R} (28, 81), Phenothiazinderivate (87), Kortikosteroide in pharmakologischer Dosierung (50) und Theophyllin gefunden worden. Dagegen hat sich für klinisch relevante Dosierungen von Cyclopropan, Lidocain, Ketamin und DHB keine Hemmung der Lymphozytentransformation in vitro finden lassen (23, 30, 33, 115).

Um in vivo den spezifischen Einfluß von Narkosemitteln allein zu bestimmen, haben CULLEN und van BELLE (32) Lymphozyten von Patienten isoliert, bei denen lediglich verschiedene Formen der Anaesthesie ohne Operation durchgeführt worden sind. Bei diesen Patienten könnten im Gegensatz zu den in-vitro-Untersuchungen noch zusätzlich Serumfaktoren von Bedeutung sein, und es wäre von großer Bedeutung, wenn man die geänderte Reaktivität der Lymphozyten nicht nur zellgebundenen Einflüssen, sondern auch solchen Faktoren zuschreiben könnte.
Bisher wurden Serumfaktoren mit inhibierenden Eigenschaften von MAC LEAN et al. (66) nur nach Sepsis und Trauma gefunden, und WHITTAKER (114) beschreibt einen solchen Faktor bei Patientinnen mit Mammakarzinom.
Ohne Operation wiesen Patienten nach Narkosen mit N_2O/O_2-Halothan- und N_2O/O_2-Morphin-Gemischen eine reduzierte Lymphozytentransformation auf (40); dagegen kam man nach Thiopental-N_2O/O_2-Halothan-, Enflurane- oder Halothan-Anaesthesien zu gegenteiligen Resultaten (58). Des weiteren ist bei im Operationssaal tätigen Personen, die ständig minimalen Konzentrationen von Anaesthetika ausgesetzt sind, keine Änderung der Lym-

phozyteneigenschaften feststellbar (15).
Wir fanden in Übereinstimmung mit einem Teil der hier beschriebenen Untersuchungsergebnisse weder für NLA noch für PDA eine signifikante Lymphozytendepression und auch keinen signifikanten Unterschied in dieser Hinsicht zwischen beiden Methoden. Auch anderen Autoren war bei dem Versuch, die postoperative Lymphozytendepression von der angewandten Anaesthesieform abhängig zu machen, wenig Erfolg beschieden (32, 59, 64). In einer Paralleluntersuchung zur vorliegenden Arbeit kam JEHLE (55) zu ähnlichen Resultaten für den Vergleich zwischen Halothannarkose und Periduralanaesthesie. GIERHAKE et al. gelang es nicht einmal, zwischen Vollnarkosen mit Halothan und Akupunktur-Analgesie Unterschiede in bezug auf die Reaktivität der Lymphozyten zu sichern (45)! Das Ausmaß der Veränderungen hinsichtlich der Transformationsreaktion ist also für die verschiedenen Gas- und iv-Narkosen gleich groß wie für Leitungsanaesthesien. Lediglich eine Arbeit der jüngeren Vergangenheit fand Vorteile bei Leitungsanaesthesien, nämlich eine geringere Lymphozytendepression bei Periduralanaesthesie (5). Es handelte sich dabei um eine geringe Zahl von urologischen Patienten, die zum Teil sogar Karzinomträger waren. Bei diesen dürfte also das Immunsystem schon von vorneherein mehr oder weniger alteriert gewesen sein.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei alleiniger Anaesthesie deuten die Untersuchungen übereinstimmend auf eine Suppression der Lymphozytentransformation nach chirurgischen Manipulationen hin. Diese manifestiert sich unmittelbar postoperativ und dauert - abhängig von der Schwere des Eingriffs - bis zu drei Wochen an (10, 59, 103).
Erstaunlicherweise zeigte sich für unsere Patienten trotz des operativen Eingriffs postoperativ kein sig-

nifikanter Abfall der DNA-Synthese. Neben der geringen Probandenzahl und den stark differierenden Messergebnissen könnte die Begründung dafür bei dem doch recht geringen Ausmaß des Eingriffs zu suchen sein.
Gerade aber das Ausmaß des chirurgischen Traumas und die verminderte Lymphozytenstimulierbarkeit korrelieren am ehesten (32, 90, 97), doch können Operationsdauer (92), Blutverlust (57), Krebs- und Herzerkrankungen (85) auch von Bedeutung sein. LECKY beschreibt nach tiefer Narkose und minimalem chirurgischem Trauma eine geringere Immunsuppression als nach flacher Narkose und/oder schwerer Gewebstraumatisierung (64).
Ursache für die auftretende Lymphozytendepression scheint eine direkte Einwirkung auf die Zellen zu sein, denn der Effekt ist weder durch Zellkultivierung in Normalserum rückgängig zu machen noch kann er durch Hinzugabe von Cortisol zu den Lymphozyten in vitro provoziert werden. Die Tatsache, daß Serum von Patienten, welches diesen postoperativ abgenommen wurde, Lymphozyten von Gesunden nicht beeinflußt, spricht gegen Serumfaktoren als Träger der Immunsuppression und für einen direkten zellulären Angriffspunkt (11).

Insgesamt gesehen hat also die Anaesthesie im Vergleich zur Operation selbst wahrscheinlich einen geringen Einfluß. Welche Faktoren sind aber im Rahmen des operativen Eingriffs entscheidend für die Immunsuppression? Über welche Mechanismen kommt es zu den beschriebenen nachteiligen Folgen?
An dieser Stelle muß auf die Bedeutung der Stressreaktion für die Immunsuppression hingewiesen werden.
Im klassischen Fall geht Stress mit erhöhten Kortikosteroid- und Katecholaminspiegeln im Blut einher. Diese Hormone gelten beide als potentiell immunsuppressiv, doch können auch noch andere endokrine Veränderungen eine zusätzliche Rolle spielen. Faktoren wie zyklische

Nukleotide, von Tumoren oder geschädigten Geweben stammende Mediatoren und gestörte Organfunktionen mögen alle zu der auf den operativ gesetzten Stress folgenden Reaktion beitragen. Dabei scheinen direkte Effekte der modernen Anaesthetika auf die Katecholamin-Serumspiegel minimal zu sein. Bei oberflächlicher Narkose oder Komplikationen wie Hypoxie, Hypotension etc. jedoch werden Katecholamine auf direktem Weg oder über das autonome Nervensystem freigesetzt.

Auch die Nebennierenrinde wird durch Anaesthesie und Operation stimuliert. Es resultieren sowohl bei Operation in Halothannarkose als auch in Periduralanaesthesie (27) bei Abklingen der Anaesthesie eine erhöhte Produktion von Nebennierenrindenhormonen. Anaesthesie ohne Operation läßt dagegen ein solches Phänomen vermissen (111). Die Freisetzung von Catecholaminen und Corticosteroiden als Reaktion des Körpers auf Stress korreliert nach LECKY mit der Schwere des vom Chirurgen gesetzten Traumas (64).
Hohe Dosen Morphin hemmen die ACTH-Freisetzung, aber in der klinisch üblichen Dosierung kommt es sogar ohne Operation eher zu einer Erhöhung des Cortisol-Spiegels. Es bleibt offen, ob die klinisch gemessenen, erhöhten Hormonspiegel ausreichen, um das normale Funktionieren des Immunsystems zu beeinträchtigen.
Interessant ist unter diesem Aspekt die Zeit bis zur Praemedikation des Patienten. In diesem Zeitraum wirken die unbekannte Umgebung, die Angst vor dem Eingriff usw. bereits als Stressoren, ohne daß Medikamente das Bild verfälschen. Man muß auch in dieser Phase mit erhöhten Hormonwerten rechnen. Aus organisatorischen Gründen kam bei dieser Untersuchung eine zusätzliche Messung zu diesem Zeitpunkt nicht in Frage.
MC INTYRE (73) machte darauf aufmerksam, daß vor der Praemedikation oft eine niedrige Stimulierbarkeit der

Lymphozyten zu verzeichnen ist, verglichen mit der Zeit danach. Es scheint also, als ob die bei ängstlichen Patienten besonders hohen Cortisolspiegel für ein falschniedriges Ausgangsniveau sorgen, wenn die Proben nicht (wie bei unserer Arbeit) nach der Praemedikation genommen werden.
Diese Resultate unterstreichen die Bedeutung von Veränderungen im Hormonhaushalt. Steroide unterdrücken letztendlich die Reaktionsfähigkeit der Lymphozyten und hemmen die Leukozytenmigration. Trotzdem braucht das geänderte Verhalten der Lymphozyten nach Anaesthesie und Operation nicht ausschließlich durch die Umstellungen im Hormonhaushalt hervorgerufen werden.

Wie die unterschiedlich ausfallenden Forschungsergebnisse zeigen, ist insgesamt gesehen hinsichtlich der beschriebenen Problematik das letzte Wort noch lange nicht gesprochen. Was feststeht, das ist die postoperativ mögliche Immunsuppression, die ursächlich überwiegend auf die chirurgische Manipulation zurückgeführt wird.
Ein methodisch korrekter Ansatz zur Isolierung der spezifisch durch die Anaesthesie hervorgerufenen Veränderungen und demnach Ausschliessen aller möglichen Begleitfaktoren erscheint sehr schwierig, wenn nicht sogar unmöglich. Viel eher möglich sind dagegen Aussagen, wenn man unterschiedliche Verfahren miteinander vergleicht. Die hormonellen Effekte der Stressantwort imponieren als Hauptträger einer Depression des Immunsystems. Neben ihnen verlieren offensichtlich schwache und kurzlebige Wirkungen von Anaesthetika an Bedeutung. Dennoch, so minimal die Folgen der Anwendung eines einzelnen Anaesthetikums auch sein mögen, die sich addierenden Effekte bei Einsatz mehrerer dieser Substanzen, wie er z.B. für die Neuroleptanalgesie üblich

ist, könnten ungleich schwerer ins Gewicht fallen (35).

Welche Umstände auch immer eine Immunsuppression verursachen mögen, es steht fest, daß einer bestimmten Gruppe von Patienten - besonders jenen mit malignen Erkrankungen - durch jegliche Art von Behandlung mit immunsuppressiver Wirkung besonders schlecht gedient sein dürfte. Daher muß es das Ziel weiterer Bemühungen sein, sichere Erkenntnisse über die Bedeutung verschiedener Anaesthesieformen für das Immunsystem zu gewinnen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Nach Operationen haben sich bisher relativ häufig Komplikationen in Form von Infektionen und Entstehung neuer Metastasen bei Malignom-Kranken gezeigt. Die postoperativ gefundene Immunsuppression wird dafür verantwortlich gemacht, wobei den direkten und indirekten Auswirkungen der chirurgischen Maßnahmen die größte Bedeutung zugemessen wird. Der Einfluß der Anaesthesie soll dagegen vergleichsweise gering sein. Für verschiedene Formen der Anaesthesie wurden bisher weder Vor- noch Nachteile einzelner Verfahren hinsichtlich ihrer immunsuppressiven Wirkung beschrieben.
Deshalb sollte mit dieser Arbeit untersucht werden, ob

-1. nach Operationen unter PDA und NLA eine Immunsuppression auftritt, und ob
-2. diese bei den beiden Anaesthesieformen unterschiedlich stark ausfällt.

Als Probanden wurden Personen ausgewählt, bei denen eine Herniotomie oder Varizenstripping durchgeführt wurden. Die Zahl der Patienten mit PDA betrug 17, die mit NLA 7. Den Probanden wurde einmal vor Einleitung der Narkose und dreimal postoperativ Blut abgenommen, und folgende immunologischen Parameter untersucht:

-1. Komplement-Serumspiegel für C3 und C4,
-2. Verhältnis Granulozyten/Lymphozyten im Differentialblutbild,
-3. Serum-Immunglobulinspiegel für Ig G, Ig A, Ig M,
-4. Stimulierbarkeit der Lymphozyten im MLC-Test und durch Mitogene (PHA, PWM).

Insgesamt ergab sich für beide Anaesthesieformen keine signifikante immunsuppressive Tendenz. Anhand der Ergebnisse könnte man für NLA eine stärkere Immunsuppression vermuten, doch blieben die zwischen beiden Methoden der Anaesthesie auftretenden Unterschiede ohne Signifikanz ($p=0,05$). Man muß deshalb davon ausgehen, daß sowohl nach PDA wie auch nach NLA eine gleich gerichtete und gleich starke Alteration des Immunsystems eingetreten ist.

7. TABELLEN

Absolutwerte des MLC-Stimulationstests und

Background-Werte

(cpm)

Angegeben sind die Einzelmessungen sowie deren Mittelwert und die Standardabweichung.

Tab. 15 Aktivität für Stimulation mit Pool-Lymphozyten [cpm] ; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	68111	45744	83484	36448
2	3313	6998	17873	13767
3	28920	75122	79760	54232
4	15555	15098	2732	359
5	29563	55210	38784	19364
6	17961	17525	15603	14840
7	23731	18845	27628	56232
8	17051	4996	9950	29461
9	33961	38400	56493	37349
10	41159	56331	19322	26568
11	30304	34819	21552	33900
12	43053	91800	46602	52806
13	786	1290	213	38658
14	35692	38763	18226	14253
15	2611	5093	3022	1194
16	19342	28203	38067	35300
17	28372	41099	24247	44437
$\bar{X}$	25854	33843	29621	29951
S_x	16767	25713	24914	17307

Tab. 16 Aktivität für Stimulation mit Pool-Lymphozyten [cpm] ; NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	3145	1458	440	5068
2	22304	18145	26402	16639
3	13421	19096	21361	21523
4	33272	61305	37008	29771
5	29847	40959	28285	28016
6	15379	6538	9490	12648
7	26453	2999	2932	91
$\bar{X}$	20546	21500	17988	16251
S_x	10541	22166	13885	11168

Tab. 17 Aktivität [cpm] für Stimulation mit PHA; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	21735	22535	25509	25039
2	55655	10716	27410	48562
3	95102	62681	48979	43710
4	39407	73074	46383	2443
5	62102	106649	73116	52736
6	37462	26451	29728	32277
7	57780	77957	106535	120984
8	35937	13340	26968	53063
9	74742	56908	47547	43538
10	25115	42892	20727	65258
11	39612	49812	42616	95124
12	76153	55856	69566	75209
13	1668	2156	1819	24363
14	29172	56347	76101	82902
15	65282	29525	10844	1563
16	52001	32130	49018	39353
17	53823	52666	83335	68218
$\bar{X}$	48397	45394	46247	51432
S_x	23104	27073	27957	31363

Tab. 18 Aktivität [cpm] für Stimulation mit PHA; NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	37538	85266	84743	113315
2	23887	17485	21756	31972
3	33615	39697	35539	37987
4	30940	21650	27498	36932
5	126925	101463	53853	46968
6	104274	164402	138080	75756
7	100566	105989	26456	3362
$\bar{X}$	65678	76564	55418	49470
S_x	43742	53451	42509	35343

Abb. 19 Aktivität [cpm] für Stimulation mit PWM; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	67318	97256	85803	98254
2	93934	78263	70173	87116
3	195852	133923	129670	149049
4	89317	113935	92727	500
5	67665	103831	115143	69834
6	44199	40145	67909	49714
7	116839	88770	100237	78952
8	53797	31737	39819	23587
9	51830	89586	98368	115532
10	57418	59825	38606	57221
11	184997	182202	172695	157869
12	67834	86203	93084	68433
13	2037	95	175	93166
14	124117	81929	72983	48813
15	319	646	748	649
16	70686	64260	123460	92044
17	80731	82286	80630	56118
$\bar{X}$	80523	78523	81308	73344
S_x	52603	45282	44400	44059

Tab. 20 Aktivität [cpm] für Stimulation mit PWM; NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	1625	2151	930	1261
2	56367	49626	44952	67420
3	12952	14037	10454	16026
4	144973	62899	97593	138349
5	134574	161282	97777	95584
6	201934	148164	115899	162980
7	105201	149629	96840	1518
$\bar{X}$	93946	83970	66349	69020
S_x	73641	67845	46923	66206

Tab. 21 Background-Aktivität [cpm] ; PDA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	1668	2591	2319	3131
2	1232	299	147	170
3	509	278	475	421
4	353	286	173	133
5	213	171	234	206
6	545	279	299	371
7	555	697	452	568
8	328	262	336	1103
9	6955	2996	3883	9335
10	380	497	595	658
11	860	306	765	269
12	800	629	525	677
13	73	159	93	152
14	1034	139	327	846
15	152	191	436	117
16	301	357	982	525
17	531	805	372	773

Tab. 22 Background-Aktivität [cpm] ; NLA

Patient Nr.	Zeitpunkt T1	T2	T3	T4
1	131	361	195	101
2	322	233	121	219
3	254	294	118	95
4	367	446	534	906
5	229	539	344	412
6	1617	2618	401	1804
7	226	186	229	174

8. LITERATUR

1 ALEXANDER, J.W. and MONCRIEF, J.A.: Alterations of the immune response following severe thermal injury. Archives of Surgery, 93, 75 (1966).

2 ALEXANDER, J.W. and MONCRIEF, J.A.: Immunologic phenomena in burn injuries. J. Amer. med. Ass. 199, 257 (1967)

3 ALEXANDER, J.W., HEGG, M., ALTEMEIER, W.A.: Neutrophil Function in Selected Surgical Disorders. Ann. Surg. 168, 447 - 458 (1968).

4 ALIEFF, A.: Immunglobulinspiegel nach Operationen. Die Gelben Hefte XIV, 62 - 64 (1974)

5 ALSHEIK, H.I., GUINAN, P. D., ABLIN, R.J., NOURKAYHAN, S., BRUNS, G.R., SADOUGHI, N. and BUSH, I.J.: The Effect of Transurethral Resection of the Prostate on Lymphocyte Response in Patients with Prostatic Cancer. J. Urol. 118, 1022 - 1023 (1977)

6 ANDERSEN, N.B.: Anesthetics and Cell Division. Anesthesiology 30, 361 - 362 (1969).

7 ARTURSON, G., FJELLSTROM, K.E.: Complement-active serum protein in clinical burns. In: Research in Burns, 401 (Ed. by A.B. Wallace and A.W. Wilkinson, Livingstone, Edinburgh 1966).

8 ARTURSON, G., HOGMAN, C.F., JOHANSSON, S.G.O. and KILLANDER, J.: Changes in immunoglobulin levels in severely burned patients. Lancet 1969 I, 546.

9 AVERY, S.B., STETSON, D.M., PAN, P.M. and MATHEWS, K.P.: Immunological Investigation of Individuals with Toluene Diisocyanate Asthma. Clin. exp. Immunol. 4, 585 - 596 (1969).

10 BERENBAUM, M.C., FLUCK, P.A. and HURST, N.P.: Depression of Lymphocyte Responses after Surgical Trauma. Br. J. exp. Path. 54, 597 - 607 (1973).

11 BERGMAN, S., BORGSTRÖM, S. and TÄRNVIK, A.: Lymphocyte Response to Phytohaemagglutinin following Cholecystectomy. Acta path. microbiol. scandinav. 75, 363 - 366 (1969).

12 BERNARD, C.: Anesthésiques et l'asphyxie. Ballière, Paris (1875).

13 BESSERT, I. und STUTE, J.: Ernährungsgewohnheiten und Proteinstatus von chirurgischen Patienten in der präklinischen Phase. Infusionstherapie 4, 78 - 81 (1977)

14 BOYD, E.M.: Post-anaesthetic leucocytosis. Canad. Med. Ass. J. 34, 159 (1936).

15 BRUCE, D.L.: Immunologically Competent Anesthesiologists. Anesthesiology 37, 76 - 78 (1972)

16 BRUCE, D.L. and KOEPKE, J.A.: Changes in Granulopoiesis in the Rat Associated with Prolonged Halothane Anesthesia.
Anesthesiology 27, 811 - 816 (1966).

17 BRUCE, D.L. and WINGARD, D.W.: The Effects of Anesthesia on Transplant Rejection.
Anesthesiology 30, 235 - 236 (1969).

18 BRUCE, D.L. and WINGARD, D.W.: Anesthesia and the Immune Response. Review Article.
Anesthesiology 34, 271 - 282 (1971).

19 BRUCE, D.L., LIN, H.S. and BRUCE, W.R.: Effects of anesthetics on the response of normal and abnormal bone marrow cells to cytotoxic drugs.
Cellular Biology and Toxicity of Anaesthetics (Ed. by B.R. Fink) 251, Williams and Wilkins, Baltimore 1972.

20 BRUCE, D.L., EIDE, K.A., LINDE, H.W., ECKENHOFF, J.E.: Causes of Death among Anesthesiologists: A 20-Year Survey. Anesthesiology 29, 565 - 569 (1968).

21 BRUCE, D.L., EIDE, K.A., SMITH, N.J., SELTZER, F., DYKES, M.H.M.: A Prospective Survey of Anesthesiologist Mortality, 1967 - 1971.
Anesthesiology 41, 71 - 74 (1974).

22 BURSTEN, B. and RUSS, J.J.: Preoperative Psychological State and Corticosteroid Levels of Surgical Patients.
Psychosomatic Medicine 27, 309 - 316 (1965).

23 CERNI, CH., LACKNER, J. und LACKNER, F.: Die Beeinflussung der Lymphocytentransformation durch Dehydrobenzperidol (Droperidol^{R}) in vitro.
Anaesthesist 24, 412 - 415 (1975).

24 COCHRAN, A.J., SPILG, W.G.S., MACKIE, R.M., THOMAS, C.E.: Postoperative Depression of Tumour-directed Cell-mediated Immunity in Patients with Malignant Disease. Brit. Med. J. 4, 67 - 70 (1972).

25 COHEN, E.N., BELLVILLE, J.W., BROWN, B.W., Jr.: Anesthesia, Pregnancy, and Miscarriage: A Study of Operating Room Nurses and Anesthetists.
Anesthesiology 35, 345 - 347 (1971).

26 COOPER, H.L. and RUBIN, A.D.: RNA Metabolism in Lymphocytes Stimulated by Phytohemagglutinin: Initial Responses to Phytohemagglutinin.
Blood 25, 1014 - 1027 (1965).

27 COSGROVE, D.O., JENKINS, J.S.: The effects of epidural anesthesia on the pituitary-adrenal response to surgery.
Clin. Sci. Mol. Med. 46, 403 - 407 (1974).

28 CROUT, J.E., HEPBUPN, B. and RITTS, R.E., Jr.: Suppression of Lymphocyte Transformation after

Aspirin Ingestion.
New Engl. J. Med. 292, 221 - 223 (1975).

29 CRUSE, P.J.E., FOORD, R.: A five-year prospective study of 23, 649 surgical wounds.
Arch. Surg. 107, 206 - 209 (1973).

30 CULLEN, B.F., CHRETIEN, P.B.: Ketamine and In-Vitro Lymphocyte Transformation.
Anesthesia and Analgesia ... Current Researches 52, 518 - 521 (1973).

31 CULLEN, B.F. and HASCHKE, R.H.: Local Anesthetic Inhibition of Phagocytosis and Metabolism of Human Leukocytes.
Anesthesiology 40, 142 - 146 (1974).

32 CULLEN, B.F. and VAN BELLE, G.: Lymphocyte Transformation and Changes in Leukocyte Count: Effects of Anesthesia and Operation.
Anesthesiology 43, 563 - 569 (1975).

33 CULLEN, B.F., CHRETIEN, P.B. and LEVENTHAL, B.G.: The Effect of Lignocaine on PHA-Stimulated Human Lymphocyte Transformation.
Brit. J. Anaesth. 44, 1247 - 1252 (1972).

34 CULLEN, B.F., SAMPLE, W.F., CHRETIEN, P.B.: The Effect of Halothane on Phytohemagglutinin-induced Transformation of Human Lymphocytes in Vitro.
Anesthesiology 36, 206 - 212 (1972).

35 CULLEN, B.F., DUNCAN, P.G., RAY-KEIL, L.: Inhibition of Cell-mediated Cytotoxicity by Halothane and Nitrous Oxide.
Anesthesiology 44, 386 - 390 (1976).

36 CUTHBERTSON, D., TILSTONE, W.J. and GREEN, J.A.: Immunoglobulins in injured patients.
Lancet 1969 I, 987.

37 DIETHELM, A.G.: Surgical Management of Complications of Steroid Therapy.
Ann. Surg. 185, 251 - 263 (1977).

38 DOUGHERTY, T.F. and FRANK, J.A.: The Quantitative and Qualitative Responses of Blood Lymphocytes to Stress Stimuli.
J. Lab. Clin. Med. 42, 530 - 537 (1953).

39 DUNCAN, P.G. and CULLEN, B.F.: Anesthesia and Immunology. Review Article.
Anesthesiology 45, 522 - 538 (1976).

40 ESPANOL, T., TODD, G.B., SOOTHILL, J.F.: The effect of anesthesia on the lymphocyte response to PHA.
Clin. Exp. Immunol. 18, 73 - 79 (1974).

41 FARRELL, M.F., DAY, N.K. and TAKRADLIDES, V., GOOD, R.A. and DAY, S.B.: Study of lymphocyte depletion and serum complement perturbations following acute burn trauma. Surgery 73, 697 (1973).

42 FOLKMAN, F., WINSEY, S. and MOGHUL, T.: Anesthesia by diffusion through silicone rubber.
Anesthesiology 29, 410 (1968).

43 GAYLORD, H.R. and SIMPSON, B.T.: Effect of certain anesthetics and loss of blood upon growth of transplanted mouse cancer.
J. Cancer Research 1, 379 - 382 (1916).

44 GIERHAKE, F.W., PLOCK-KÖMNICK, D., TORRAU, E., HEIDE, K. und SCHAPER, G.: Postoperative Verminderung der Immunglobuline und des Komplements und ihre mögliche Bedeutung für infektiöse Komplikationen.
Langenbecks Arch. klin. Chir. (Suppl.) 385 - 386 (1973).

45 GIERHAKE, F.W., JOHANNSEN, R., STÖCKER, R., RICKMEYER, L., EBERT, K.P., MEYER-HOEPFEL, W., MEYER-HOEPFEL, I.: Immunsuppressive Wirkungen bei Operationen und Möglichkeiten ihrer Begrenzung.

Immunität und Infektion 3, 116 - 124 (1975).

46 GRAHAM, E.A.: The influence of ether and ether anesthesia on bacteriolysis, agglutination, and phagocytosis. J. Infect. Dis. 8, 147 (1911).

47 HAIRSTON, P., MANOS, J.P., GRABER, C.D. and LEE, W.H.: Depression of immunologic surveillance by pumpoxygenation perfusion.
J. Surg. Res. 9, 587 - 593 (1969).

48 HAMBURGER, H.J.: Researches on phagocytosis.
Brit. Med. J. 1, 37 (1966).

49 HAVENS, W.P., BOCK, D.G. and SIEGEL, I.: Capacity of seriously wounded patients to produce antibody.
J. Clin. Investig. 33, 940 (1954).

50 HEILMAN, D.H., CAMBRILL, M.R., LEICHNER, J.P.: The effect of hydrocortisone on the incorporation of tritiated thymidine by human blood lymphocytes cultured with phytohemagglutinin and pokeweed mitogen. Clin. Exp. Immunol. 15, 203 (1973).

51 HUMPHREY, L.J., AMERSON, J.R. and FREDERICKSON, E. L.: Preliminary observations on the effect of halothane and oxygen anesthesia on the immunologic response in man. Anaesthesia and Analgesia: Current Researches 49, 809 (1969).

52 HUMPHREY, L.J., WINGARD, D.W., LANG, R.: Effect of halothane on spleen cells: In vitro studies on reversibility of immunosuppression.
Surgery 65, 939 - 942 (1969).

53 HUMPHREY, L.J., WINGARD, D.W., LANG, R.: The effect of surgery and anesthesia on the immunologic responsiveness of the rat.
Surgery 65, 946 - 951 (1969).

54 JACKSON, S.H. and EPSTEIN, R.A.: The Metabolic Effects of Nonvolatile Anesthetics on Mammalian Hepatoma Cells in Vitro.

Anesthesiology 34, 409 - 414 (1971).

55 JEHLE, EKKEHARD: Zur Zeit in Vorbereitung befindliche Dissertation, Uni Tübingen.

56 JOHNSTONE, M.: Jaundice after Halothane (Correspondence). Brit. Med. J. 1974 I, 196.

57 JUBERT, A.V., LEE, E.T., HERSH, E.M. and MCBRIDE, CH.M.: Effects of Surgery, Anesthesia and Intraoperative Blood Loss on Immunocompetence. J. Surg. Res. 15, 399 - 403 (1973).

58 KANTO, J., VAPAAVUORI, M., VILJANEN, M.D.: Mitogen-induced lymphocyte transformation after general anesthesia. Br. J. Anaesth. 46, 733 - 735 (1974).

59 KENT, J.R. and GEIST, S.: Lymphocyte Transformation during Operations with Spinal Anesthesia. Anesthesiology 42, 505 - 508 (1975).

60 KIELER, J.: The cytotoxic effect of nitrous oxide at different oxygen tensions. Acta Pharm. Toxic. 13, 301 (1957).

61 KOHN, J. and CORT, D.F.: Immunoglobulins in burned patients. Lancet 1969 I, 836.

62 LACKNER, F.: Untersuchung von Parametern der zellulären und humoralen Abwehr gegen bakterielle Infektion während Herzoperationen mit der Herzlungenmaschine. Acta Chir. Austr. (Suppl. Nr. 16) 1 - 16 (1975).

63 LASSEN, H.C.A., HENRIKSEN, E., NEUKIRCH, F., KRISTENSEN, H.S.: Treatment of Tetanus. Severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. Lancet 1956 I, 527 - 530.

64 LECKY, J.H.: Anesthesia and the Immune System. Surgical Clinics of North America 55, 795 - 799 (1975).

65 LUNDY, J., LOVETT, E.J., HAMILTON, S. and CONRAN, P.: Halothane, Surgery, Immunosuppression and artivicial pulmonary Metastaseș.
Cancer 41, 827 - 830 (1978).

66 MAC LEAN, L., MEAKINS, J.L., TAGUCHI, K., DUIGNAN, J.P., DHILLON, K.S., GORDON, J.: Host Resistance in Sepsis and Trauma.
Ann. Surg. 182, 207 - 217 (1975).

67 MALT, R.A. and COPE, O.: Antibody production after certain forms of trauma. Surgery 39, 959 (1956).

68 MARGARIA, E., MARCHIARO, G. and NADALI, L.: Changes in the Antibody Response with Reference to Prolonged Treatment with Local Anaesthetics.
Acta Anaesth. Scand. (Suppl. 21 - 23) 610 - 613 (1966).

69 MARKLEY, K., SMALLMAN, E. and EVANS, G.: Antibody production in mice after thermal and tourniquet trauma. Surgery 61, 896 (1967).

70 MATHEWS, E.T., FORD, C. and NEWMAN, C.: The effects of anaesthesia and surgery on B- and T-lymphocytes.
Stress-free Anaesthesia: Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series No. 3, Academic Press Inc. (London) Ltd. and the Royal Society of Medicine.

71 MATHIEU, A., BIEBUYCK, J. and KAHAN, B. D.: Effect of halogenated anesthetics on liver metabolism and the immune response.
Advances in Surgery 8, 151 (1974).

72 MC INTYRE, O.R. and COLE, A.F.: Variation in the Response of Normal Lymphocytes to PHA.
Int. Arch. Allergy 35, 105 - 118 (1969).

73 MC INTYRE, O.R., EURENIUS, K. and HOLLAND, F.C.: Studies on the mechanism of hydrocortisone inhibition of PHA response.

Proceedings of Third Annual Leukocyte Culture Conference (Ed. by W.O. Rieke) 307. New York, Appleton-Century-Crofts 1967.

74 MEO, T.: Research Methods in Immunology: The MLR-Test in the Mouse. Academic Press 1977, 385 - 407.

75 MICHAEL, S.T.: Adaptation of brief stress. Yale J. Biol. Med. 22; 71 (1949).

76 MILLS, J.A.: Phytohemagglutinin Stimulation of Human Lymphocytes.
Immunologic aspects of anesthetic and surgical practice (Ed. by A. Mathieu, B.D. Kahan) 33 - 41. Grune & Stratton, New York - San Francisco - London 1975.

77 MORRISON, D.F.: Multivariante statistical methods New York, Mc Graw - Hill (1967).

78 MOUDGIL, G.C. and WADE, A.G.: Anaesthesia and Immunocompetence.
Br. J. Anaesth. 48, 31 - 39 (1976).

79 MUNSTER, A.M. and HOAGLAND, H.C.: Serum immunoglobulin patterns after burns.
Surgical Forum 20, 76 (1969).

80 NUNN, J.F., SHARP, J.A., KIMBALL, K.L.: Reversible Effect of an Inhalational Anaesthetic on Lymphocyte Motility. Nature 226, 85 - 86 (1970).

81 OPELZ, G., TERASAKI, P.I., HIRATA, A.A.:
Suppression of lymphocyte transformation by aspirin. Lancet 1973 II, 478.

82 OYAMA, T., SHIBATA, S., MATUSMOTO, F.: Effects of halothane anesthesia and surgery on adrenocortical function in man.
Can. Anaesth. Soc. J. 15, 258 - 265 (1968).

83 PARBROOK, G.D.: Leukopenic effects of prolonged nitrous oxide tratment.

Br. J. Anaesth. 39, 119 - 126 (1967).

84 PARK, S.K., BRODY, J.I.: Suppression of immunity by phenobarbital. Nature New Biol. 233, 181 - 182 (1971).

85 PARK, S.K., BRODY, J.I., WALLACE, H.A., BLAKEMORE, W.S.: Immunosuppressive Effect of Surgery. Lancet 1971 I, 53 - 55.

86 PENN, I.: Development of Cancer as a Complication of Clinical Transplantation. Transplant. Proc. 9, 1121 - 1127 (1977).

87 PISCIOTTA, A.V., WESTRING, D.W. and DE PREY, C.: Studies on agranulocytosis. VIII. Inhibition of mitosis in phytohemagglutinin-stimulated lymphocytes by chlorpromazine. J. Lab. Clin. Med. 70, 229 - 235 (1967).

88 RICHTER, M. and NASPITZ, C.K.: The Variation in Response of Human Peripheral Lymphocytes to Phytohemagglutinin in vitro. Int. Arch. Allergy 32, 288 - 293 (1967).

89 RICK, W.: Klinische Chemie und Mikroskopie, 5. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer 1977.

90 RIDDLE, P.R., BERENBAUM, M.C.: Postoperative Depression of the Lymphocyte Response to Phytohemagglutinin. Lancet 1967 I, 746 - 748.

91 ROSENTHAL, M. und STEINMANN, A.: Lebensalter und Immunität. I. Lymphozytenpopulationen im peripheren Blut verschiedener Altersgruppen. Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 409 - 412.

92 ROTH, J.A., GOLUB, S.H., GRIMM, E.A., EILBER, F.R. and MORTON, D.L.: Effect of Surgery on in vitro Lymphocyte Function. Surg. Forum 25, 102 - 104 (1974).

93 RUBIN, G.: The influence of alcohol, ether, and chloroform on natural immunity in its relation to leukocytosis and phagocytosis.
J. Infect. Dis. 1, 425 (1904).

94 SABA, T.M.: Involvement of the opsonic system in starvation induced depression of the reticuloendothelial system.
Proc. soc. exper. biol. Med. 128, 869 - 875 (1968).

95 SABA, T.M.: Opsonin depletion after surgery.
Nature 228, 781 - 783 (1970).

96 SABA, T.M., DI LUZIO, N.R.: Surgical stress and reticuloendothelial function.
Surgery 65, 802 - 807 (1969).

97 SALO, M.: Effect of Anaesthesia and Open-Heart Surgery on Lymphocyte Responses to Phytohaemagglutinin and Concanavalin A.
Acta anaesth. scand. 22, 471 - 479 (1978).

98 SCHECHTER, G.P., SOEHNLEIN, F. and MC FARLAND, W.: Lymphocyte Response to Blood Transfusion in Man.
New Engl. J. Med. 287, 1169 - 1173 (1972).

99 SCHLAAK, M., GROSS, W.L.: Immundysfunktionen im Alter. Immunität und Infektion 5, 173 - 178 (1977).

100 SCHUTTE, M., DI CAMELLI, R., MURPHY, P., SADOVE, M. and GEWURZ, H.: Effects of anesthesia, surgery and inflammation upon host defence mechanisms. I. Effect upon the complement system.
Int. Arch. Allergy 48, 706 (1975).

101 SCHWEINBERG, F.B., YASHAR, Y., APRAHAMIAN, H.A., DAVIDOFF, D., FINE, J.: Resistance of bacteria in hemorrhagic shock. I. Decline in phagocytosis-promoting capacity of serum in shock.
Proc. soc. exp. biol. Med. 88, 587 (1955).

102 SIMON, E.J.: Inhibition of bacterial growth by drugs of the morphine series. Science N.Y. 144, 543 (1964).

103 SLADE, M.S., SIMMONS, R.L., YUNIS, E. and GREENBERG, L.J.: Immunodepression after major surgery in normal patients. Surgery 78, 363 - 371 (1975).

104 STAHL, O.: Die Bedeutung der histologischen Blutuntersuchung bei chirurgischen Erkrankungen. Arch. Klin. Chir. 121, 358 (1922).

105 STAMENKOVIC, L., VAN LEERSUM, R.H., DICKIE, K.A., and SPIERDIJK, J.: Effects of droperidol and fentanyl on human bone marrow cultures. Anaesthesia 32, 328 - 332 (1977).

106 STURROCK, J.E. and NUNN, J.F.: Cytotoxic effects of Procaine, Lignocaine and Bupivacaine. Br. J. Anaesth. 51, 273 - 281 (1979).

107 TARNAWSKI, A., BATKO, B.: Antibiotics and Immune Processes. Lancet 1973 I, 674 - 675.

108 THURMAN, G.B., STRONG, D.M., AHMED, A., GREEN, S. S., SELL, K.W., HARTZMAN, R.J. and BACH, F.H.: Human mixed lymphocyte cultures. Clin. exp. Immunol. 15, 289 - 302 (1973).

109 TÖNNESMANN, E.: Zur Bedeutung des Immunstatus. Laboratoriumsblätter 28, 1 - 7 (1978).

110 USENIK, E.A. and CRONKITE, E.P.: Effects of barbiturate anesthetics on leucocytes in normal and splenectomised dogs. Anesth. Analg. Curr. Res. 44, 167 (1965).

111 VON WERDER, K., STEVENS, W., CROMWELL, T.: Adrenal function during long-term anesthesia in man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 135, 854 - 858 (1970).

112 VOSE, B.M., MOUDGIL, G.C.: Effect of Surgery on Tumour-directed Leucocyte Responses.
Brit. med. J. 1975 I, 56 - 58.

113 WALTON, B.: Anaesthesia, surgery and immunology.
Anaesthesia 33, 322 - 348 (1978).

114 WHITTAKER, M.G., REES, K., CLARK, C.G.: Reduced Lymphocyte Transformation in Breast Cancer.
Lancet 1971 I, 892 - 893.

115 WILSON, R.D., PRIANO, L.L., TRABER, D.L., SAKAI, H., DANIELS, J.C., RITZMANN, S.E.: An Investigation of Possible Immunosuppression from Ketamine and 100 Percent Oxygen in Normal Children.
Anesth. Analg. Curr. Res. 50, 464 - 470 (1971).

116 WINGARD, D.W.: The in Vivo Effect of Halothane on Rat Splenic Lymphocytes.
Anesth. Analg. Curr. Res. 52, 73 - 78 (1973).

117 WINGARD, D.W., LANG, R., and HUMPHREY, L.J.: Effect of anesthesia on immunity.
J. Surg. Res. 7, 430 - 432 (1967).

Lebenslauf

Am 27. Juni 1954 wurde ich, Franz Maurer, als Sohn des Lokomotivführers Georg Maurer und seiner Ehefrau Barbara geb. Unseld in Donaurieden Kreis Ehingen geboren.

Von 1961 bis 1964 besuchte ich die Volksschule Donaurieden, von 1964 bis 1973 das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium Ehingen, wo ich im Juni 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Juli 1973 bis Juni 1975 absolvierte ich meine Bundeswehrdienstzeit.

Im Wintersemester 1975/76 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen, wo ich 1977 die Ärztliche Vorprüfung, 1978 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, 1980 den Zweiten Abschnitt und am 23.Oktober 1981 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Paracelsus-Krankenhaus Ruit bestand.

Seit dem 4. Januar 1982 bin ich als chirurgischer Assistent am Kreiskrankenhaus Bad Waldsee tätig.